

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE **546**

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henriette AGHION

*Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Integne Pr. de l'Hôpital Rothschild*

Née à Paris, le 18 Juillet 1906

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

(FORME CARDIO-RÉNALE)

Président de Thèse : M. le Professeur DEBRÉ

IMPRIMERIE DE PERSAN-BEAUMONT

80, Avenue Wilson, 80
PERSAN (S.-et-O.)

916



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LA MALADIE DE GAUCHER
DANS L'ENFANCE
(FORME CARDIO-RÉNALE)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henriette AGHION

*Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Interne Pr. de l'Hôpital Rothschild*

Née à Paris, le 18 Juillet 1906

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

(FORME CARDIO-RÉNALE)

Président de Thèse : M. le Professeur DEBRÉ

IMPRIMERIE DE PERSAN-BEAUMONT

80, Avenue Wilson, 80
PERSAN (S.-et-O.)

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BLUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BARTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâ-
trie.
AUBERTIN ... Pathologie médicale.
BENARD Henri... Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BRULE Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CADENAT Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT ... Pathologie médicale.
ECALLE Obstétrique.
FEY Urologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES..... Patho-
logie chirurgicale.
GIROUD Histologie.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.
HUGENIN Anatomie pathologique.

MM.

JOANNON Hygiène.
LABBE (Henri). Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI Neuro-psychiâtrie.
LIAN Pathologie médicale.
MONDOR Pathologie chirurgicale.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE Pathologie chirurgicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
OLIVIER Anatomie.
PIEDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUENU Pathologie chirurgicale.
RICHET Physiologie.
SANNIE Chimie biologique.
SEZARY Dermatologie et syphili-
graphie.
TROISIER Pathologie expérimen-
tale et comparée.
VALLERY - RA-
DOT (Pasteur) Pathologie médicale.
VAUDESCAL .. Obstétrique.
VELTER Ophtalmologie.
VIGNES Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
RETTERER ... Histologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LE LORIER ... Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
GUENIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

FREY Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE

*Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine
de Paris*

Médecin de l'Hôpital Hérold

*qui a su nous faire apprécier tout
l'intérêt de la bactériologie, et
qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*qui nous a inspiré le sujet de ce
travail et dont le brillant ensei-
gnement nous a fait aimer la
pédiatrie. Nous lui exprimons
notre profonde gratitude.*

A MONSIEUR OBERLING

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Avec l'expression de notre reconnaissance pour les excellents conseils qu'il a bien voulu nous donner.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Stages Hospitaliers

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET,
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON,
MONSIEUR LE DOCTEUR CLAISSE.

Externat des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR ~~A. MATHIEU~~ P. MATHIEU,
MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL HALLÉ,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VALLÉRY-
RADOT,
MONSIEUR LE DOCTEUR LÉCHELLE,
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE,
MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ,
MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT.

Internat Provisoire de l'Hôpital Rothschild

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL,
MONSIEUR LE DOCTEUR ZADOC-KAHN,
MONSIEUR LE DOCTEUR HERTZ,
A MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET, *Médecin des Hôpitaux*,
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE BERNARD,
Médecin des Hôpitaux,
A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT SOUPAULT, *Chirurgien
des Hôpitaux*,
A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT CLEMENT, *Médecin des
Hôpitaux*,
A MM. LES DOCTEURS ARDOUIN, DELAFONTAINE, PIERRE
GUILLAIN, SAUVAGE, SYLVAIN BLONDIN.

INTRODUCTION

La forme de splénomégalie décrite, pour la première fois, en 1882, par GAUCHER, fut considérée par l'auteur comme un « Epithélioma primitif de la rate ».

Actuellement, on en fait une maladie due à un trouble du métabolisme des lipoïdes. On l'englobe dans le groupe des réticulo-endothélioses avec la lipoïdose de Niemann Pick, la Xanthomatose de SCHULLER CHRISTIAN et l'Idiotie amaurotique de TAY SACHS.

Nous rapportons dans ce travail, une nouvelle variété clinique de Maladie de GAUCHER dans l'enfance — « la forme cardio-rénale » — que nous avons observée chez une petite fille de 9 ans.

On a pu affirmer le diagnostic grâce à la ponction splénique ; celle-ci montrant la présence, dans la rate, de cellules de GAUCHER (grandes cellules spumeuses uni ou multinucléées).

Nous décrivons les différentes formes cliniques de « Maladie de GAUCHER » dans l'enfance et nous rapporterons les observations recueillies de 1882 à nos jours.

Il faut nettement séparer la forme du « nourrisson » qui diffère de celle du grand enfant, à plusieurs points de vue.

— Chez le nourrisson, les symptômes cardinaux sont les troubles nerveux, qui ne se voient qu'à cet âge. La splénomégalie est volumineuse, l'hépatomégalie inconstante. Il n'y a jamais d'altérations osseuses. L'évolution est très rapide et la mort survient par cachexie, ou par infection aiguë surajoutée.

— Au cours de la « deuxième enfance » les symptômes constants sont la splénomégalie et l'hépatomégalie. Parfois, s'adjoignent des hémorragies et, inconstamment, des alté-

rations osseuses. On n'a jamais signalé de troubles nerveux à cet âge.

L'évolution se fait progressivement par poussées en plusieurs années ; la mort survient par anémie ou par infection intercurrente.

— Chez l'adulte, l'hépto-splénomégalie s'accompagne fréquemment de lésions osseuses, d'hémorragies, de pigmentation cutanée et d'épaississement de la conjonctive.

On a même décrit, chez l'adulte, une forme pulmonaire avec cellules de Gaucher dans les crachats.

L'évolution est très lente. La tuberculose pulmonaire est une issue fréquente.

— A tout âge, le diagnostic est aidé par la ponction de la rate ou la biopsie ganglionnaire qui montrent la présence de grandes cellules uni ou multinucléées — les cellules de Gaucher — contenant une substance de surcharge, lipofidique, encore à l'étude.

— La Maladie de Gaucher, dans l'enfance, est souvent familiale, elle est, alors, congénitale.

La splénectomie est le traitement de choix, prolongeant l'évolution et supprimant les nombreux troubles fonctionnels secondaires à l'atteinte et à l'hypertrophie de la rate. Cette intervention n'est que palliative, ne faisant que retarder l'évolution fatale de cette affection.

HISTORIQUE

GAUCHER fut le premier, en 1882, à décrire, dans sa thèse, cette maladie, chez l'adulte.

CORNIL, en 1896, a détruit les hypothèses pathogéniques de GAUCHER, pour faire de cette maladie une hyperplasie réticulaire.

BOVAIRD, en 1900, publie le premier cas familial.

MARCHAND, en 1907, émet l'idée d'infiltration des cellules par une substance étrangère.

LIEB et EPSTEIN, en 1924, ont identifié cette substance qu'ils ont nommée « Cérasine ».

PICK, en 1924, a bien décrit les lésions osseuses cliniques, au cours de la maladie de GAUCHER.

En 1927, OBERLING et WORINGER publient une forme du nourrisson avec signes nerveux et étude anatomo-pathologique.

Récemment, en 1932, WARTER, dans sa thèse, décrit une forme pulmonaire de maladie de GAUCHER (adulte) avec cellules de GAUCHER dans les crachats.

Avant cela, en 1931, G. DI GUGLIELMO trouve les cellules de GAUCHER dans le sang périphérique d'une fillette atteinte de cette maladie.

Enfin, ANDERSON publie, en 1933, l'observation d'une maladie de GAUCHER « héréditaire » et M. WORINGER, dernièrement, en mars 1934, a communiqué à la *Société de Pédiatrie*, une observation analogue.

Actuellement les études portent surtout sur l'analyse chimique de la « Cérasine » (substance lipofide de sur-

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

charge) et les troubles du métabolisme à l'origine de la maladie de GAUCHER, que l'on place dans le même cadre que les « Xanthomatoses » qu'EPSTEIN appelait les « lipoïdoses généralisées ».

Nous diviserons notre travail en plusieurs chapitres :

- I. — OBSERVATIONS PUBLIÉES DEPUIS 1882 JUSQU'A 1934 ET
OBSERVATION PERSONNELLE (*Forme cardio-rénale*).
- II. — SYMPTOMATOLOGIE ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE
GAUCHER DE L'ENFANT ; FORME HABITUELLE.
- III. — FORMES CLINIQUES :
 - a) *Selon les localisations :*
Forme splénomégaly pure,
Forme nerveuse,
Forme osseuse,
Forme pulmonaire,
Forme cardio-rénale (observation personnelle).
 - b) *Formes anémiques, hémorragiques.*
 - c) *Formes familiales.* Citons deux formes dites
« héréditaires » (nous n'avons encore aucune
preuve réelle de l'existence de cette dernière
forme).
 - d) *Forme avec cellules de Gaucher dans le sang.*
- IV. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE. CHIMIE. PATHOGÉNIE.
- V. — DIAGNOSTIC :
Positif,
Différentiel.
- VI. — PRONOSTIC ET TRAITEMENT.
- VII. — CONCLUSIONS.
- VIII. — TABLEAU DES PRINCIPALES OBSERVATIONS DE MALADIE
GAUCHER DE L'ENFANT DEPUIS 1882 JUSQU'A CE
JOUR.

CHAPITRE PREMIER

1. — OBSERVATIONS PUBLIÉES DE 1882 A 1934

Voici quelques observations de Maladie de GAUCHER chez l'enfant.

1. *Formes nerveuses.*

Quinze observations de Maladie de GAUCHER du nourrisson ont été décrites :

1. — La première est l'observation de RUSCA (1921).

C'était un nourrisson du sexe masculin qui, à 6 mois, avait une grosse rate et un gros foie. A 11 mois, l'état général était très atteint et apparaissait de l'hypertonie musculaire. A 1 an, l'enfant mourait, cachectique. A l'autopsie, l'enfant pesant 4.400 gr. avait une rate de 237 gr. et un foie de 390 gr. On retrouvait dans le foie, la rate et les ganglions des lésions confirmant le diagnostic de Maladie de GAUCHER.

2. — La même année, GERSTL et KRAUS rapportent l'observation d'un nourrisson du sexe féminin, prématuré pesant 1.780 gr. à la naissance (le 17 novembre 1918) mis à l'allaitement artificiel. En un mois, il maigrit de 80 gr. Il a des troubles dyseptiques, des bronchites répétées. Le Wassermann et la cuti-réaction sont négatifs. Le 10 mai 1919, l'enfant a 6 mois, et pèse 2.340 gr. La rate et le foie sont gros. A 1 an, l'enfant pèse 2.780 gr. ; le foie et la rate ont beaucoup augmenté de volume. En outre, l'hypertonie musculaire et le strabisme avec retard intellectuel se sont installés. Il meurt de bronchopneumonie. L'autopsie confirme le diagnostic.

3. — En 1921, encore, KOHN (observation citée par REUBEN en 1924) décrit un cas de maladie de GAUCHER, chez un nourrisson du sexe féminin qui, à quelques semaines, a une très grosse rate et meurt à 9 mois de pneumonie. A l'autopsie, on trouve un gros foie, une grosse rate.

4. — Un an plus tard, NAUWERCK et PICK décrivent un cas de Maladie de GAUCHER, chez un nourrisson du sexe masculin ayant un mauvais état général avec grosse rate et adénopathie. Il meurt dans la cachexie après broncho-pneumonie.

A l'autopsie, on trouve des lésions caractéristiques de Maladie de GAUCHER.

5. — En 1923, REBER publie deux cas familiaux de Maladie de GAUCHER :

Premier cas. — Un garçon, né le 12 septembre 1919 : le 19 septembre, il pèse 3.200 gr. (deuxième enfant : le premier est bien portant). Jusqu'en février 1920, l'enfant est bien portant. En février, il boit mal, il crie, la température s'élève, il est pâle, la nuque raide. On fait une ponction lombaire qui montre un liquide normal. Fin mars, il est pris d'accès de laryngospasme et apparaît de l'hypertonie avec hyperreflectivité tendineuse au niveau des membres. En mai, la température s'élève et il meurt avec des signes d'étouffement.

A l'autopsie, on trouve une grosse rate et un gros foie, contenant des cellules de GAUCHER.

Deuxième cas. — La sœur du précédent, née le 7 octobre 1922, pesant 2.800 gr., prospère mal. En mars 1923, elle devient pâle, anorexique et vomit. En avril, elle a de l'hypertonie des extrémités avec raideur intermittente de la nuque ; elle est prise d'accès de toux spasmodique. Les réflexes tendineux sont vifs. L'enfant est fébrile. La rate et le foie sont gros. La cachexie est progressive et l'enfant meurt le 17 mai 1923.

A l'autopsie, on trouve une grosse rate et un gros foie, des ganglions contenant des cellules de GAUCHER. On trouve également un pachyméningite hémorragique.

6. — En 1927, OBERLING et WORINGER publient, dans la *Revue Française de Pédiatrie*, des cas familiaux.

Le premier enfant, du sexe masculin, né le 21 mars 1921, est normal, jusqu'à 5 mois. A cet âge, il cesse de croître brusquement. Il reste immobile, le regard figé ; il a du strabisme. Il se tient en opisthotonos et réagit peu aux excitations extérieures. Il fait des convulsions, des accès de cyanose et d'étouffement. Parallèlement, l'abdomen augmente de volume. Il meurt le 7 décembre, à 8 mois.

Le deuxième enfant, du sexe féminin, né en 1922, est normal.

Le troisième enfant est une petite fille, née le 15 mars 1924, bien portante pendant cinq mois. Au sein, les trois premiers mois, elle est mise à l'allaitement mixte jusqu'à 7 mois.

A partir de 5 mois, elle ne prospère plus, perd sa vivacité, reste indifférente à ce qui l'entoure, prend mal le biberon. Elle se tient en opisthotonos et a du strabisme convergent. A 10 mois, elle pèse 6.700 gr., elle a une synostose presque complète du crâne. L'abdomen est gros. La rate, très augmentée de volume, atteint la symphyse pubienne. Le foie descend jusqu'à la crête iliaque. Les réflexes tendineux sont vifs. On fait une ponction lombaire, qui montre un liquide normal. Dans le sang, on fait un Wassermann qui est négatif. La cuti-réaction est aussi négative. L'enfant est mis, cependant, au traitement spécifique. Aucune amélioration n'en résulte. Les signes s'accroissent avec rigidité spasmodique et raideur de la nuque. Le 10 février 1925, l'enfant meurt avec une forte fièvre. L'autopsie confirme le diagnostic de Maladie de GAUCHER.

Le quatrième enfant, du sexe féminin, né normalement pesant 3.500 gr., est mis au sein pendant trois mois. A six semaines déjà, le regard est figé, la tête renversée en arrière. Vue à 5 mois, elle pèse 6.620 gr., elle a les mêmes symptômes que la précédente. A 11 mois, l'état général est très atteint, l'enfant se tient en opisthotonos, la raideur de la nuque est très marquée, les membres sont en flexion ; en outre, l'enfant a du trismus et du strabisme. La rate et le foie sont gros. Les réflexes tendineux sont très vifs. Dans

le sang, on trouve une légère anémie. Aux troubles de la déglutition, s'ajoutent des troubles respiratoires. A 1 an, l'enfant meurt. On n'a pu faire l'autopsie.

Le cinquième enfant est un garçon, né le 26 janvier 1927, normalement. A 1 mois, il devient anorexique, apathique, pâle et tousse. La fontanelle est presque fermée. L'abdomen est gros, la rate et le foie sont augmentés de volume. Quelques râles de bronchite sont perçus aux bases, et la gorge est rouge. L'anémie est légère et le Wassermann douteux. Les ponctions lombaire et sous-occipitale ramènent du sang. La température est normale. L'enfant meurt à un mois et l'autopsie confirme le diagnostic. Depuis, la famille s'est accrue de deux enfants ; l'un des deux vient de mourir de Maladie de GAUCHER (1).

7. — En 1927, DIENST et HAMPERL publient comme cas de Maladie de Nieman Pick, une observation qui semble être une Maladie de GAUCHER.

C'est un enfant du sexe féminin, né à terme, en mai 1927.

Vue en août 1927, pour toux et fièvre, elle a de la dyspnée, du tirage ; elle est maigre, a une peau pigmentée, jaune brunâtre. L'abdomen est gros, la rate et le foie sont augmentés de volume. L'enfant a de l'hypertonie musculaire, se tient en opisthotonos et a du strabisme intermittent. L'examen du sang montre une anémie légère. Le Wassermann est négatif. La ponction lombaire ramène un liquide normal. On fait une cure anti-spécifique. Cependant, s'installent des accès de toux avec cyanose. Le foie et la rate augmentent de volume. L'enfant, anorexique, maigrit.

On fait un dosage de la cholestérine dans le sang, le 15 octobre, et on trouve 240 m/mg. Cette hypercholestérinémie a orienté vers le diagnostic de NIEMANN PICK. On fait une ponction de la rate qui montre des cellules ressemblant à celles de NIEMANN PICK. L'enfant devient apathique et meurt d'une broncho-pneumonie le 24 octobre 1927.

(1) Voir Formes « Héréditaires » (Observations de M. Woringer sur les deux derniers enfants de cette même famille), page 22.

8. — En 1929, HOFFMANN et MARKLER publient l'observation d'un enfant du sexe masculin vu seulement à l'âge de 17 mois. Cet enfant a une otite suppurée gauche avec adénite cervicale. La température est élevée. Il a, en outre, une grosse rate, une polymicro-adénopathie. On fait une biopsie du ganglion inguinal, montrant la présence de cellules de GAUCHER. Rapidement s'installent une hypertonie musculaire avec raideur de la nuque et opisthotonos. L'hypotrophie rapide amène la mort dans l'hyperthermie, au bout de 15 jours.

9. — En 1930, STRANSKY publie une observation. Un enfant (le frère de celui publié par DIENST) né le 18 janvier 1929, pesant 3.550 gr., resté trois mois au sein, pousse bien jusqu'à 4 ans 1/2. A cet âge, s'installent de la pâleur avec pigmentation brunâtre de la face. L'enfant immobile a du stridor, du tirage. Il se tient en opisthotonos. Il a une hypertonie musculaire généralisée, les membres sont en flexion, les réflexes tendineux sont exagérés. En outre, l'abdomen est gros ; la rate et le foie sont très augmentés de volume. L'examen du sang montre une anémie légère. On fait une ponction de la rate, qui est positive. Le Wassermann et la cuti-réaction sont négatifs. La cholestérinémie est normale. L'hyperthermie est continue. L'enfant meurt d'une bronchopneumonie, dans la cachexie, chez lui.

10. — MONCRIEFF, en 1930, publie le cas d'un nourrisson de 10 semaines (deux frères et une sœur normaux) élevé au sein. Brusquement, il se met en opisthotonos, les bras en flexion et adduction. La rate déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. La ponction lombaire ramène un liquide normal. Le Wassermann est négatif ; à l'âge de 4 mois, l'enfant a perdu de son poids et meurt cachectique. A l'autopsie, la rate pèse 50 grammes (1/54 du poids du corps), le foie n'est pas hypertrophié. Cela prouve que le foie n'est que secondairement atteint, ce nourrisson étant mort très jeune, la rate fut prise et non encore le foie.

11. — Enfin, en 1933, MEYER (R.), dans sa thèse (Strasbourg) rapporte l'observation d'un nourrisson né normalement le 19 mai 1931 de parents bien portants. Les frères et sœurs n'ont aucun signe de maladie de GAUCHER.

Ce nourrisson du sexe féminin, reste un mois au sein et est mis, ensuite, à l'allaitement artificiel. A 6 semaines, il devient anorexique, a de l'insomnie, il tousse, ébauche des accès de laryngospasme. L'enfant a du strabisme et une nuque raide. A 7 mois, il est amaigri, pâle. La rate et le foie sont augmentés de volume. L'enfant apathique se tient en opisthotonos et a des accès de laryngospasme. Les membres sont en flexion. La ponction lombaire ramène un liquide normal. L'examen du sang montre une anémie légère et un Wassermann négatif. On fait une ponction de la rate qui confirme le diagnostic de Maladie de GAUCHER. L'enfant meurt à 8 mois 1/2 chez lui, donc trois mois après le début apparent de la maladie.

2. Formes osseuses.

1. — En 1924 (10 janvier), MOSCHOWITZ (*Proceedings of the New-York path soc*) rapporte l'observation d'une fille de 15 ans, admise à l'hôpital, pour ostéomyélite du fémur droit. Depuis quatre jours, elle souffrait de douleurs localisées à l'extrémité inférieure du fémur droit. On fait une ostéotomie et on trouve un périoste soulevé par un caillot sanguin. On pense à une ostéomyélite hémorragique. Elle sort un mois plus tard en bon état. Mais un mois après, elle fait un abcès avec nécrose osseuse au niveau du creux poplité droit. La cuisse est grosse, rouge, douloureuse. La température est élevée et persiste quelques mois. Au bout de cinq mois, apparaît une douleur dans l'hypocondre gauche et on sent une grosse rate.

L'examen de sang montre :

G. R.	1.600.000.
G. B.	6.900.
H. B.	33 %.

On fait une splénectomie ; la rate enlevée, très grosse, contient des cellules de GAUCHER. Dans cette famille de neuf enfants, un frère de la malade avait une grosse rate.

2. — En 1927, VON MUELLER (*Diseases of the joint*) cite un cas d'ictère hémolytique chez un malade qu'alors on splénectomise. La rate enlevée contient des cellules de

GAUCHER. Quelques années plus tard, apparaissent des douleurs au niveau de la hanche avec une image radiologique montrant une destruction osseuse simulant la tuberculose.

3. — En 1928, ARVID LINDAU (*Acta pathologica et microbiologica scandinavia*), (*A case of Gaucher's disease*) décrit un cas de Maladie de GAUCHER, chez une petite fille de 3 ans. Parents bien portants. Antécédents personnels : dès la première semaine, après la naissance, l'enfant a un gros abdomen, bien que se développant normalement. A l'examen, on trouve une rate volumineuse descendant jusqu'au pubis. Le foie est augmenté de volume. On note des hémorragies cutanées. A l'examen de sang, une légère anémie avec leucopénie (2.650 G. B.). On splénectomise l'enfant. La rate pèse 1 kg. 100 et contient des cellules de GAUCHER.

Après l'intervention, les hémorragies cutanées disparaissent, ainsi que la leucopénie. Au bout d'un mois, le sang est normal. Quelques mois plus tard, l'enfant ne peut rester sur sa jambe gauche. La radiographie montre une décalcification des os longs avec amincissement cortical. On note des aires claires de forme arrondie ou ovale de taille variable. Le périoste semble intact. Il y a un écrasement vertébral, alors que les espaces intervertébraux sont intacts.

Le Professeur Af. KLERKER fait des recherches chimiques dans la rate et y découvre de la « cérasine ».

4. — En 1928, FISCHER (*Fortsch beldmontgenstahlen*) « *L'image radiologique des os, tout particulièrement du fémur, dans le diagnostic de la Maladie de Gaucher* », décrit les observations de PICK (adultes) avec altérations osseuses. Il cite l'observation de HOWLAND RICH.

Un enfant de 5 ans, chez lequel on pose le diagnostic de coxalgie, tout d'abord, et qui a ensuite deux fractures spontanées successives du fémur. A la radiographie de la colonne vertébrale, on voit un écrasement des corps vertébraux. La ponction de la moelle osseuse ramène des cellules de GAUCHER. L'enfant meurt à 12 ans.

5. — FISCHER rapporte l'observation de KLERCKER, JUNG-HAGEN :

Un enfant de 3 ans a une tumeur splénique avec fièvre.

Après splénectomie, la fièvre disparaît. Mais trois mois plus tard, apparaissent des douleurs de la hanche gauche. On porte le diagnostic de tuberculose. Les images radiologiques montrent l'atteinte progressive de tout le système osseux :

- décalcification ;
- destruction de la masse spongieuse ;
- amincissement de la corticale, sans atteinte du périoste ni du cartilage ;
- gonflement des diaphyses et surtout de l'extrémité inférieure du fémur ;
- écrasement des vertèbres malades avec déformation des corps vertébraux voisins, sans atteinte des disques intervertébraux.

6. — En février 1929, WELT, ROSENTHAL, OPPNHEIMER (*Journal A. M. Association*) disent avoir trouvé, dans six de leurs observations sur huit, des lésions osseuses. Le début parfois, est aigu, par des douleurs avec limitation des mouvements et rougeur.

Dans deux cas, il y a eu atteinte des fémurs et des tibias. Dans un cas, en outre, l'humérus, le pubis et l'ischion, étaient atteints. Ils insistent sur la précocité et la fréquence de l'image radiologique du 1/3 inférieur du fémur élargi en forme de massue. Ils rapportent cette atteinte osseuse à une hypocalcémie qui provoque également des arthrites secondaires fréquentes.

7. — En 1931 (avril), K. KATO (*Tr. of the An. Pediatric Society*) rapporte trois observations de forme osseuse de Maladie de GAUCHER, atteignant trois membres d'une famille japonaise.

Premier cas. — Fille née le 19 décembre 1921. Antécédents personnels : née à terme normalement, élevée sept mois au sein, débile, ayant de fréquentes bronchites ; en juillet 1923 elle a une bronchopneumonie. En décembre 1924, alors qu'elle a 3 ans, elle a une pneumonie. On remarque son gros abdomen, on trouve une rate qui atteint l'ombilic. Le foie est palpable.

En janvier 1925, la cuisse gauche est très œdématisée. Cet œdème s'étend des grandes lèvres jusqu'au genou. La douleur empêche la marche. A cette période, le foie déborde de 5 cm. les fausses côtes. En deux semaines, l'œdème de la cuisse disparaît.

En mars 1925, l'enfant est amenée à l'hôpital de Los Angelès, où on lui fait un Wassermann, qui est positif (c'est la seule fois qu'il est positif). A l'examen on trouve une rate très grosse à 1 cm. de la ligne médiane et descendant presque jusqu'à la crête iliaque. Le corps est couvert de pétéchies. L'enfant est mise à un traitement spécifique et sort de l'hôpital au bout de trois semaines. Elle y revient en décembre : l'abdomen est très gros, surtout à gauche, où la rate remplit tout l'hypocondre, jusqu'à l'ombilic et la fosse iliaque. On note une polymicroadénopathie. Elle est soignée pour bronchite. Des épistaxis surviennent chaque jour.

Le 22 janvier 1926 : splénectomie. Rate : cellules de GAUCHER. On fait une radiographie des os longs et on découvre une fracture du col du fémur droit, avec déformation du 1/3 inférieur de cet os, en massue. La corticale est presque disparue. Au niveau du tibia, la corticale est amincie. Les aires de condensation alternent avec des aires de raréfaction osseuse.

On retrouve les mêmes images au niveau de l'humérus et du radius. Après une amélioration momentanée secondaire à la splénectomie, l'enfant est ramenée au bout de quatre mois avec des troubles nerveux.

En mai 1926, l'enfant marche à l'aide de béquilles.

13 janvier 1927 : à l'examen on trouve une exagération des réflexes tendineux. Deux jours plus tard, s'installent une paralysie du VI et un clonus du cou de pied ; l'enfant ne peut marcher.

Le 16 janvier : raideur de la nuque et épistaxis.

1928 : contracture.

Mort au mois d'avril à l'âge de 7 ans.

Deuxième cas. — Frère de l'enfant précédent. Né normalement en 1922, l'enfant a précocément des troubles de la vue (troubles de l'accommodation avec strabisme). A l'âge

de 2 ans, après une chute, l'enfant eut une légère fracture iliaque. On note déjà un gros abdomen.

Janvier 1926 : l'enfant ne peut plus marcher. A l'examen, on voit un bel enfant ayant un gros abdomen. La rate volumineuse atteint la ligne médiane à droite, et descend presque jusqu'à l'aîne. Le foie est légèrement augmenté de volume. Les réflexes tendineux sont très vifs.

Sur le corps on voit quelques points brunâtres. Le lendemain, la température s'élève et l'enfant a une épistaxis, qui se répète le surlendemain, alors que la fièvre tombe. Une rhino-pharyngite semble expliquer cette température. En février 1926, on fait une radiographie des os longs qui montre une raréfaction osseuse des têtes fémorales avec coxavara.

Le 4 février 1926, on fait une splénectomie. La rate pèse 550 gr. Après l'opération s'installe la contracture musculaire, les réflexes sont vifs. L'examen du sang est normal. L'enfant meurt à 6 ans, comme sa sœur.

Troisième cas. — Fille, sœur des deux précédents. Née à terme normalement. Vue à 15 mois, pour l'augmentation de volume de l'abdomen et poids stationnaire. On voit un enfant pâle, qui a été sous-alimenté, déshydraté, maigre, sauf son gros abdomen, qui contraste avec le reste du corps. La rate est palpable, débordant le rebord costal de un travers de doigt. Le foie également déborde les fausses côtes, de un travers de doigt. Les parents ne veulent pas laisser leur enfant. Celui-ci meurt de bronchopneumonie à 2 ans.

8. — En juillet 1924, REUBEN (*Archiv of Pediatrics*) rapporte une observation de Maladie de GAUCHER, chez un garçon, vu seulement à l'âge de 15 ans.

Antécédents familiaux :

Parents bien portants.

1 frère de 17 ans bien portant.

1 sœur de 13 ans bien portante.

1 sœur de 11 ans hypothyroïdienne.

1 sœur de 9 ans bien portante.

Antécédents personnels :

Retard dentaire : première dent à 2 ans.

A 13 ans, il eut des douleurs du genou droit prises pour du rhumatisme articulaire aigu, à plusieurs reprises, sans fièvre.

A 13 ans, il eut une fracture du tibia droit.

Examiné à 15 ans (février 1923), il mesurait 1 m. 30 et pesait 32 kgs. Il présentait un retard intellectuel très marqué (test : 9 à 10 ans). Il avait un teint subictérique, un abdomen proéminent. La cavité abdominale était remplie par une énorme rate descendant jusque dans la fosse iliaque gauche.

Le foie débordait les fausses côtes de cinq travers de doigt et atteignait la rate sur la ligne médiane. L'appareil génital était peu développé, ainsi que le système pileux.

A l'examen de l'œil on trouvait un épaissement des deux cornées. Les radiographies du poignet montraient un développement osseux d'un enfant de 7 à 8 ans.

Sang : G. R. 4.100.000

H. B. 64 %

G. B. 3.900

Ponction de la rate = cellules de GAUCHER.

3. *Formes hémorragiques.*

1. — HERRMANN (mars 1914) :

Garçon : 12 ans, vu en 1906 (7 ans) pour la première fois. Dès l'âge de 4 ans, la mère avait noté l'augmentation de volume de l'abdomen ; depuis six mois : épistaxis, douleurs abdominales.

Examen du sang :

H. B. 75 %

G. R. 4.390.000

G. B. 4.000

La rate descendait jusqu'à l'ombilic ; le foie débordait les fausses côtes.

En 1909, après arrachement dentaire, l'enfant est pris d'une gingivorragie. On note de la pigmentation de la face

et du cou, et de l'épaississement conjonctival. Après splénectomie, on trouve dans la rate des cellules de GAUCHER. La sœur de cet enfant avait une grosse rate et un foie hypertrophié.

2. — ADDISON (O.-L.) et Harold PRITCHARD, 1923-1924 (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, tome XVII) (« *Specimen of the spleen from a case of Gaucher's splenomegaly* ») ont rapporté l'observation d'une fillette de six mois, chez laquelle on avait, tout d'abord, diagnostiqué une anémie splénique ; l'examen du sang avait fait penser à une anémie, à type chlorotique, avec leucopénie. Après splénectomie, les troubles sanguins disparaurent. A l'examen de la rate, on découvrit des cellules de GAUCHER.

3. — DELANGE, en 1931 (*Nederlandsch tijdschriftvoor. Geneskunde Harlem*), présente le cas d'une fillette de cinq ans, ayant une grosse rate et un gros foie ; les hémorragies étaient très fréquentes : épistaxis, ecchymoses ; l'examen du sang ne montrait cependant pas d'anémie marquée :

H. B.	74 %
G. R.	5.000.000
G. B.	6.050

Quatre mois plus tard :

H. B.	75 %
G. R.	3.700.000
G. B.	7.900

4. — BERNARD MYERS (décembre 1931) (*Proceeding Royal Soc. Med.*) rapporte l'observation d'un enfant du sexe masculin, âgé de 2 ans 9 mois, ayant un gros abdomen ; il est triste, pâle, avec une pigmentation jaunâtre du corps, la rate descend jusqu'au pubis, le foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. L'enfant a des épistaxis fréquentes et des hématoméses. Examen du sang :

G. R.	1.350.000
G. B.	2.200
H. B.	19 %

Splénectomie : grosse rate pesant 1.300 gr. et contenant des cellules de GAUCHER.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

Après splénectomie, on fait un nouvel examen du sang :

G. R. 2.000.000

H. B. 30 %

L'enfant fait une pneumonie post-opératoire, dont il se rétablit.

Deux mois plus tard, l'examen du sang est normal.

4. — *Formes familiales et formes dites « héréditaires ».*

a) *Formes familiales*

1. — COLLIER, déjà en 1895 (*Tr London Pathologic Soc.*) décrit deux observations :

Premier cas. — C'est un enfant de six ans, du sexe féminin. Dès l'âge de 2 ans, l'enfant a un gros abdomen, et des épistaxis. Il meurt, et à l'autopsie, on trouve une grosse rate.

Deuxième cas. — Sœur de la précédente, ayant une rate volumineuse.

2. — BOVAIRD, 1900 (*J. Med. Sciences*). Famille de neuf enfants, dont quatre sont morts.

Premier cas. — Fillette de 3 ans, ayant un gros abdomen, une rate volumineuse et un foie augmenté de volume. Le nez, les joues, les mains sont pigmentés. L'enfant a des épistaxis, et est hospitalisée pendant un an (1895-1896). En 1899, elle était bien portante et allait en classe.

Deuxième cas. — Sœur de la précédente. A 3 ans, l'abdomen augmente de volume ; elle n'est vue qu'à 5 ans ; grosse rate, gros foie.

Sang : G. R. 2.880.000

G. B. 4.000

H. B. 79 %

Infantilisme à 8 ans. A 16 ans, la rate descendait dans la fosse iliaque gauche ; gros foie, pigmentation de la face et des mains.

Examen du sang :

G. R. 3.550.000

G. B. 7.000

Splénectomie et mort 3 heures plus tard. La rate pesait 6 kilos.

3. — DE JOSSELIN DE JONG et VAN HEUKELOM (1910) (*Beitrag zur Kenntnis des grosszelligen splenomegalie* (Type GAUCHER)).

Famille de 11 enfants dont 6 avaient de grosses rates et de gros foies.

Premier cas. — Fille ; vue la première fois à 5 ans 1/2 ayant des douleurs abdominales, surtout à gauche. La rate et le foie sont gros. La face pâle. Légère anémie. Splénectomie suivie d'amélioration, bien que le foie augmente de volume.

Deuxième cas. — Fille, vue à 13 ans, pour augmentation de volume de l'abdomen. A l'examen, on trouve une grosse rate, un gros foie, de la pigmentation cutanée par places.

Troisième cas. — Garçon ayant de fréquentes épistaxis et un gros abdomen. Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. La rate est grosse. L'examen du sang montre une légère anémie.

4. — ERDMANN et MOORHEAD (1914) (*Arch. J. Med. Sciences*).

Premier cas. — Henry, né le 1^{er} mars 1901 ; vu à un an : gros abdomen, gros foie, grosse rate.

Examen du sang :

H. B.	62 %
G. R.	3.912.000
G. B.	4.600

Il meurt en 1909, d'une pneumonie.

Deuxième cas. — Elisabeth, la quatrième enfant de la même famille (deuxième et troisième enfants, bien portants), née en 1909. Vue en 1910 : grosse rate.

Sang : H. B.	70 %
G. R.	2.956.000
G. B.	14.000

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

En 1911, la rate est très augmentée de volume ; le foie est normal.

En 1912, le foie est également hypertrophié.

Sang : H. B.	56 %	} B W O
G. R.	5.000.000	
G. B.	9.800	

La rate descend jusque dans la région ombilicale. Les ganglions inguinaux sont gros. L'enfant est pâle, peu développée, le gros abdomen contracte avec le reste du corps. Splénectomie, trois mois plus tard. L'examen microscopique de la rate montre des cellules de GAUCHER.

Après l'opération :

Sang : H. B.	85 %
G. R.	6.080.000
G. B.	19.000

1913 : bonne santé ; le foie est augmenté de volume plus qu'avant l'opération.

5. — REUBEN, en 1924 (*American Journal of disease of children*) rapporte une observation familiale. Famille de quatre enfants, parents bien portants.

Premier cas. — Fille de 4 ans, ayant un gros abdomen avec grosse rate et gros foie.

Sang : G. R.	3.440.000
G. B.	6.200
H. B.	68 %

Meurt à 8 ans de troubles pulmonaires.

Deuxième cas. — La sœur de la précédente, 9 ans ; gêne abdominale.

Sang : G. R.	4.344.000
G. B.	7.000
H. B.	75 %

Troisième cas. — Garçon de 4 ans, frère des précédents. Gros abdomen. Rate et foie augmentés de volume. Pigmentation de la face.

Sang : G. R.	2.208.000
H. B.	35 %
G. B.	5.000

Splénectomie suivie de mort. La rate pèse 490 grammes et contient des cellules de GAUCHER.

6. — PITTALUGA et ROF (1932) (*Fol. Haemat*) rapportent trois observations.

Premier cas. — Une fille C. S. J. de 11 ans. Parents vivants, bien portants ; 9 frères vivants, 2 sœurs mortes, 1 frère opéré à 7 ans de splénomégalie, mort à la suite de l'intervention.

Antécédents personnels : rougeole à 8 mois. Amenée par sa mère, pour gros abdomen, et épistaxis légers.

A l'examen : enfant de 11 ans pesant 23 kg. 50 et mesurant 1 m. 23 ; la peau est brunâtre avec pigmentation du cou et d'une partie du corps.

La rate est grosse.

Le foie déborde les fausses côtes de 6 cm.

Les ganglions cervicaux sont légèrement hypertrophiés.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

BW :	0
G. R. :	4.000.000
G. B. :	4.300
H. B. :	65 %
Plaquettes :	190.600

On fait une ponction splénique et on trouve des cellules de GAUCHER.

On fait des radiographies osseuses qui ne montrent aucune lésion.

Deuxième cas. — M. N..., âgée de 20 mois, a trois sœurs et deux frères. Un frère est mort de méningite à 16 mois et un autre à 14 mois de rougeole ; une sœur est morte à un an (gros abdomen).

L'enfant est né normalement, bien portant jusqu'à 12 mois ; la mère remarque alors l'augmentation de volume abdominal de son enfant.

A l'examen on sent une rate descendant jusque dans la fosse iliaque.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

BW : 0
G. R.: 3.600.000
G. B.: 9.200

On fait une ponction splénique et on trouve des cellules de GAUCHER.

Troisième cas. — Il s'agit du frère du premier cas. C'est un garçon âgé de 6 ans. Il a une rate hypertrophiée. On fait une ponction splénique et on découvre des cellules de GAUCHER.

On lui fait de la radiothérapie sans succès et on pratique une splénectomie. L'enfant meurt à la suite de l'intervention.

b) *Formes dites « héréditaires »*

Citons l'observation d'ANDERSON (23 septembre 1933) (*J. of A. M. Association* : « *Hereditary G's disease* ») qui doit être mise à part, pour les données nouvelles qu'elle apporte.

Jusqu'ici, la Maladie de GAUCHER était considérée fréquemment familiale, ANDERSON en fait une maladie « héréditaire ». Il cite le cas d'une famille russe de neuf enfants.

— Grand'mère paternelle morte à 22 ans, avec un gros abdomen et une peau brunâtre, ainsi que deux de ses sœurs, mortes de même cause. Elle eut un fils mort à 55 ans, cardiaque ; un deuxième fils et une fille n'ayant rien d'anormal.

— Du côté maternel : rien à noter.

Des neuf enfants, trois sont morts :

Une fille morte de rougeole.

Une fille morte à 6 ans ayant un gros abdomen et une peau pigmentée, gris vert.

Une fille morte à 17 ans, ayant un gros abdomen, une peau brune, une grosse rate.

On pratique une splénectomie (D^r HERMANN). Il y a de l'ascite, et le péritoine est parsemé de tubercules. A l'examen microscopique on trouve des cellules de GAUCHER.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

Trois mois après l'opération, elle meurt de tuberculose pulmonaire.

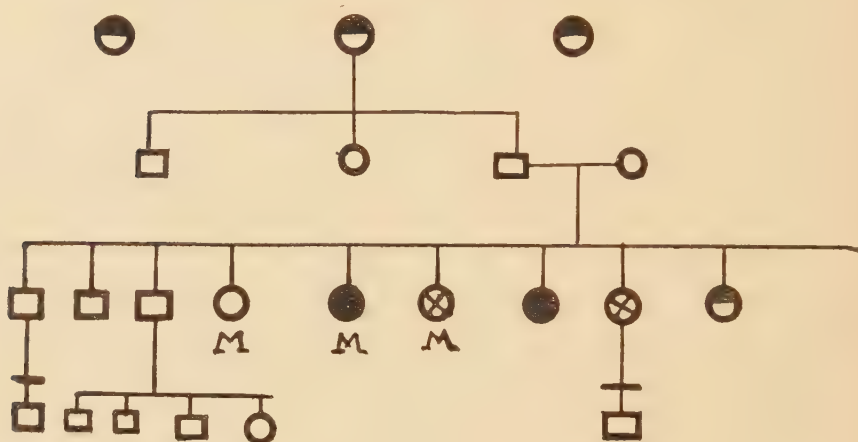
— Trois fils et trois filles survivent.

Les fils n'avaient aucun signe de Maladie de GAUCHER.

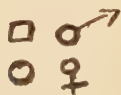
Les trois filles survivantes ont une peau pigmentée, jaune brun (au niveau des parties découvertes). Une fille (24 ans) a une rate percutable.

Une autre (21 ans) a une grosse rate. Elle a de fréquentes épistaxis, des vomissements. En 1927, à l'examen, on découvre une grosse rate et un foie palpable, sans anémie.

L'aînée des trois filles (33 ans) a également une grosse rate. La ponction splénique ramène des cellules de GAUCHER. Voici un tableau résumant ces observations :



Légende :



M mort

cas possibles

cas probables

cas prouvés

— Enfin, le 20 mars 1934, à la Société de Pédiatrie, M. le Professeur WORINGER (1) communique l'histoire d'une famille qu'il suit depuis dix ans, et qui est atteinte d'une

(1) Voir Formes nerveuses, Observations de MM. Oberling et Woringer (page 8).

Maladie de GAUCHER « héréditaire », suivant les lois mendéliennes. Sur sept enfants, cinq sont morts, au cours de la première année, d'une Maladie de GAUCHER. Deux enfants (12 et 3 ans) sont bien portants. Les parents n'ont eu aucun signe de Maladie de GAUCHER.

Peut-être que dans la génération des grands-parents, il y en a eu.

5. — *Forme pulmonaire.*

WARTER (Thèse, Strasbourg), 1932, rapporte deux observations de Maladie de GAUCHER.

La première observation est celle d'un homme de 27 ans. Le début remonte à l'âge de 4 ans : épistaxis, augmentation de volume de l'abdomen, grosse rate, gros foie. Splénectomie à 9 ans.

L'examen de la rate montre des cellules de GAUCHER.

Bien portant jusqu'à 27 ans, où il est vu par WARTER : gros foie, troubles pulmonaires et cardiaques (pleurite sèche, péricardite avec épanchement). Fièvre. Examiné plus tard : *Ascite* ; il meurt avec symphyse du péricarde et péritonite. On trouve des cellules de GAUCHER dans le foie, les ganglions, la moelle osseuse, et le *poumon*.

C'est la première fois que des cellules de GAUCHER sont trouvées dans le parenchyme pulmonaire. Auparavant, REBER, OBERLING et WORINGER, KRAUS, HAMPERL avaient noté des grandes cellules dans le poumon des nourrissons atteints de Maladie de GAUCHER, mais sans affirmer que c'étaient des cellules de GAUCHER.

La deuxième observation est celle d'un homme de 50 ans, ayant, dans ses crachats, des cellules de GAUCHER.

6. — *Forme cardio-rénale.*

(Observation personnelle, voir page 24).

7. — *Forme splénique.*

Mais bien souvent la *splénomégalie* est le seul symptôme ; tel est le cas décrit par A. ABRAHAM (1932) (*Proceed Royal Soc. Med.*). Un enfant du sexe féminin âgé de

4 ans 1/2, est venu pour une éruption ; on découvre à l'examen, une grosse rate, un gros foie. Aucun antécédent morbide héréditaire ou personnel.

Sang : H. B. 60 %

Leuco : 4.400

Les radiographies osseuses ne montrent rien d'anormal. La ponction de la rate révèle la présence de cellules de GAUCHER.

8. — *Forme avec cellules de Gaucher dans le sang.*

En 1931, G. DI GUGLIELMO rapporte l'observation d'une fillette de 16 mois. Développée normalement jusqu'à 15 mois, elle a depuis cet âge un retard de développement avec état de nervosité, hépatosplénomégalie, hémorragies et anémie.

La ponction de la rate et la ponction de moelle osseuse montrent des cellules de GAUCHER. Mais, surtout, on trouve des cellules de GAUCHER dans le *sang* périphérique. C'est le seul cas noté jusque là et depuis cette observation, les analyses du sang au cours de la Maladie de GAUCHER furent négatives. L'évolution fut d'ailleurs très rapide vers la mort.

II. — OBSERVATION PERSONNELLE.

La jeune M.. (Bl.), âgée de 9 ans, nous a été envoyée le 4 août 1932 à l'Hôpital Trousseau, par le Docteur MARTY, qui l'avait vue la veille pour la première fois.

Petite et pâle, elle présente des œdèmes généralisés, prédominant à la face et aux extrémités inférieures. Ce qui frappe aussitôt, c'est l'augmentation considérable de volume de l'abdomen. La palpation montre une *rate énorme* occupant tout l'hypocondre gauche descendant jusqu'à la crête iliaque et dépassant largement la ligne médiane au-dessus de l'ombilic ; rate dure, à bord tranchant, lisse régulière, indolore. Le foie est également augmenté de volume, débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes, ferme, lisse, indolore. Pas d'ascite.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

Le cœur est rapide, la pointe dejetée un peu en dehors de la ligne mamelonnaire ; on note quelques extra-systoles et il existe un souffle extra-cardiaque de la base ; la tension artérielle est 13 1/2-7 1/2.

Les urines, dont la quantité ne dépasse pas 250 cc. dans les premières vingt-quatre heures, sont rouges foncées, nettement hémorragiques et contiennent 1 gr. 50 d'albumine par litre. L'examen du culot de centrifugation montre de très nombreuses hématies, des cellules épithéliales, quelques rares leucocytes, pas de cylindres.

Dans la région lombaire, sur la fesse gauche et sur la face antérieure des jambes, on voit de larges ecchymoses violacées et un peu partout, surtout au niveau des plis inguinaux, de multiples pétéchies.

L'examen du sang montre :

Globules rouges	3.440.000
» blancs	5.600
Hémoglobine	80 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	62 %
» éosinophiles	5 %
» basophiles	2 %
Grands mononucléaires.....	3 %
Moyens mononucléaires et lymphos	28 %
Globulins	180.000
Temps de saignement	8 minutes 1/2
» de coagulation.....	11 minutes
Signe du lacet.....	Positif

Examen chimique du sérum

Urée	1 gr. 26
Albumines totales	72 gr. 50
Sérine	48 gr. 90
Globuline	23 gr. 60
sérine	
Rapport $\frac{\text{---}}{\text{globuline}}$ =	2,04
Lipides totaux	2 gr. 25
Cholestérol	1 gr. 32

On se trouvait, en somme, en présence d'un enfant ayant une énorme rate, un gros foie, un syndrome hémorragique (purpura, hématuries), des œdèmes, des signes de défaillance cardiaque et un syndrome rénal.

Les œdèmes, les signes cardiaques, les hémorragies disparurent après quelques jours de traitement : il restait à déterminer la nature de l'hépatosplénomégalie.

Les parents de l'enfant paraissent bien portants. La mère n'a pas fait de fausses couches. Un frère âgé de 13 ans et demi présente une plaque de choréïdite maculaire assez étendue au niveau de l'œil droit.

Bl. est née à terme, a eu la coqueluche à trois mois, puis la rougeole. A trois ans, elle a souffert d'une arthrite coxo-fémorale gauche, pour laquelle elle a été immobilisée dans un appareil plâtré pendant deux mois et demi.

Depuis, l'enfant paraissait bien portante, cependant la mère avait noté récemment l'augmentation de volume du ventre, et huit jours avant l'entrée à l'hôpital, un peu d'œdème de la face, de la dyspnée avec perte de l'appétit et fatigue.

Le Bordet-Wassermann est négatif. Un traitement d'épreuve de sept injections de sulfarsénol avec un total de 0 gr. 75 fut sans effet.

La cuti-réaction à la tuberculine, répétée plusieurs fois, s'est toujours montrée négative.

Aucun signe de kyste hydatique ; épreuve de Casoni négative.

L'état général, relativement bien conservé, ne plaidait guère en faveur d'une tumeur maligne.

Une ponction de la rate nous mit sur la voie du diagnostic. L'examen des lames colorées, après étalement, montra que la matière sanguinolente retirée était constituée presque uniquement de cellules géantes de 35 à 50 microns tantôt isolées et alors rondes, ou en amas de trois ou quatre et alors polyédriques. Le noyau central ou périphérique est volumineux, non homogène avec quelquefois des vacuoles. Dans le protoplasma clair se dessine nettement un réseau de fines fibrilles sinueuses et parallèles prenant des colorations acides. Il s'agissait de « cellules de GAUCHER » typiques.

L'examen radiographique du squelette vint confirmer le diagnostic en montrant l'existence des lésions osseuses caractéristiques. Au niveau de la tête et du col du fémur gauche, il existe un aspect vacuolaire avec destruction et raréfaction du tissu osseux en aires limitées. L'ensemble de la tête et du col fémoral est élargie, mais on ne voit pas de fractures. On trouve des altérations analogues, quoique moins marquées, au niveau de l'extrémité inférieure de l'humérus gauche et de l'extrémité supérieure du cubitus. Le crâne, les vertèbres paraissent indemnes.

La splénectomie (précédée et suivie d'une transfusion sanguine) pratiquée le 22 septembre par le D^r OBERTHUR

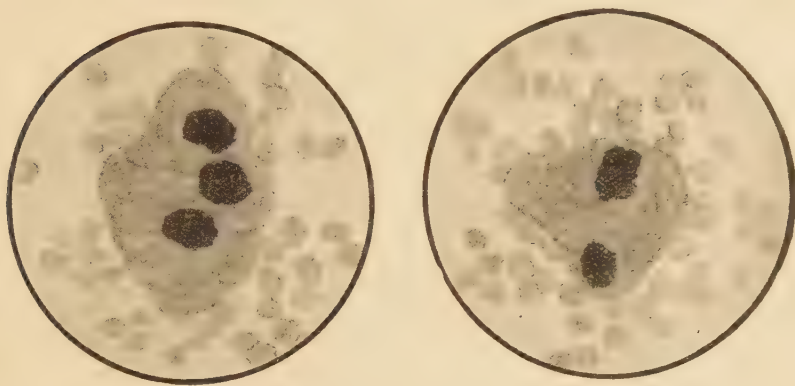


Fig. 1. — Cellules de Gaucher. Ponction de la rate.

fut relativement facile et les suites opératoires normales. Avec le pédicule splénique on enleva deux petites masses d'aspect ganglionnaire du volume d'une noix. On put constater au cours de l'intervention que le foie, augmenté de volume, était d'aspect extérieur normal.

La rate, qui occupait la moitié de l'abdomen, pesait 1.500 grammes. Ferme, dense, de couleur violacée, elle présentait au pôle supérieur et le long du bord postéro-interne deux taches de 2 centimètres de large environ, jaunâtres, brillantes, d'aspect cicatriciel, plissant en éventail le paren-

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

chyme avoisinant. A la coupe, le tissu splénique est rouge, vineux, un peu grisâtre. Une coupe passant au niveau des taches jaunâtres montre qu'elles constituent la surface d'un cône dont la pointe est à 2 ou 3 centimètres dans le parenchyme. La substance jaunâtre est dure et scléreuse.



Fig. 2. — Coupe de la rate après splénectomie.

— Le Professeur OBERLING et le Docteur ARDOIN ont tous deux examiné la rate de notre malade.

« Le tissu splénique est considérablement modifié par une infiltration à cellules volumineuses qui dès le premier abord évoque l'idée de la Maladie de GAUCHER. Ces infil-

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

trations affectent la forme de foyers ou « d'alvéoles » de tailles variables, arrivant parfois à la confluence et constituant alors des nappes plus ou moins étendues à contours polycycliques. Elles occupent essentiellement la pulpe rouge, mais la pulpe blanche est également en grande partie envahie ; il n'en persiste que quelques nodules lymphoïdes très clairsemés.

Les cellules apparaissent ovalaires, arrondies et globu-



Fig. 3. — Radiographie des deux hanches.

Remarquer les lésions profondes du col et de la tête des deux fémurs.

leuses, plus rarement anguleuses et polygonales. Ces cellules hyperplasiées présentent le plus souvent un noyau unique, mais des figures polynucléées ne sont pas rares. Certaines encore reliées à la paroi ont un noyau riche en chromatine, leur cytoplasme est acidophile ; d'autres, libres, ont un noyau clair et un cytoplasme très granuleux. » Beaucoup d'entre elles, ont l'aspect feuilleté caractéristique décrit par le Professeur OBERLING. Absence de

mitose, mais en revanche, fréquentes figures de scissiparité. De nombreuses cellules offrent une réfringence particulière et paraissent gonflées de masses cristallines. »

« Parfois dans les cellules ont trouvé des grains, pigment noir, répondant probablement à une hémomélanine décrite par le Professeur FIESSINGER. »

« Les cellules se montrent le plus souvent tassées les unes contre les autres et constituent les foyers mentionnés plus haut. Très souvent, ces foyers se montrent limités par une capsule de tissu réticulaire. On a l'impression de sinus dilatés remplis de cellules de GAUCHER ; mais en regardant de plus près, il devient évident qu'il s'agit en réalité de cordons pulpaire, car on voit souvent, entre ces foyers des sinus vides et collabés. »

« Le réticulum des cordons de BILLROTH enveloppe de grands mononucléaires, des lymphocytes et des éléments polynucléés à noyaux bourgeonnants et cytoplasme vacuolaire superposables aux cellules hyperplasiées rencontrées plus haut ; absence de polynucléaires éosinophiles ; mais présence d'hématies disséminées.

Les modifications secondaires sont très prononcées et se traduisent essentiellement par une dégénérescence des cellules de GAUCHER avec sclérose secondaire ; on trouve ainsi des îlots et même des plages de sclérose, parfois étendues, développées surtout autour des artères pénicillées et répondant donc probablement aux anciens corps de MALPIGHI. »

« En résumé, les préparations examinées montrent la transformation des cellules des cordons de BILLROTH en cellules de GAUCHER ; l'endothélium des sinus ne montre pas de transformation gauchérienne. L'infiltration s'étend aux corpuscules de MALPIGHI, et un aspect de la préparation est particulièrement démonstratif : il ne subsiste du corpuscule que l'artériole centrale entourée d'une zone d'hémorragie interstitielle autour de laquelle on aperçoit de nombreuses cellules de GAUCHER.

Le prélèvement comporte encore plusieurs ganglions tuméfiés, qui montrent, en principe, des lésions identiques à celles de la rate. Le tissu lymphoïde se trouve remplacé sur de vastes étendues par des cellules de GAUCHER.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

La rate de notre malade (bien que n'ayant que 9 ans) présente une atteinte nodulaire, alors que les ganglions présentent encore une atteinte diffuse. »

Depuis l'intervention, l'état général de l'enfant est excellent ; elle a augmenté de poids, et repris des couleurs ; cependant, le foie reste volumineux, débordant les fausses côtes de 3 cm.

En mars 1933, l'enfant se plaint de douleurs au niveau de la hanche droite, après la marche, douleurs qui existaient déjà depuis très longtemps, mais qui ont augmenté récemment. Pendant quelques jours, la cuisse est restée immobilisée, en demi-flexion, et abduction légère, le moindre mouvement provoquant des douleurs ; la température reste normale. Nous avons pensé qu'il s'agissait d'une localisation fémorale ou coxale de l'infiltration par les cellules de GAUCHER, bien que l'aspect radiologique fût normal.

Une nouvelle radiographie, faite en juin 1933, montra des modifications radiologiques de la tête et du col fémoral droit : aspect flou et vacuolaire, et coudure de la tête sur le col. Ces lésions ont imposé l'immobilisation dans un appareil plâtré. On fit, depuis l'intervention, deux examens de sang. Le 16 mai 1933 :

Lipides totaux	6,77 0/00
Insaponifiable total	4,62 0/00
Cholestérol	1,70 0/00
Insaponifiable X	2,92 0/00

Le 21 octobre 1933 :

Lipides totaux	5,87 0/00
Cholestérol total	1,55 0/00
Insaponifiable total	3,65 0/00
Insaponifiable X	2,10 0/00

On a renouvelé trois fois l'appareil plâtré jusqu'au mois d'avril 1934 ; le Docteur BOPPE a enlevé l'appareil, il y a trois semaines ; l'enfant a une coxavara ; l'abduction, la flexion de la cuisse sont très limitées et douloureuses, l'enfant peut marcher ; elle a un bon état général, bien que petite pour son âge, le teint hâlé (elle reste presque

tout le temps étendue au soleil), le foie déborde les fausses côtes de 3 cm. environ ; il est très dur, d'une consistance ligneuse, et indolore ; on trouve quelques petits ganglions indolores dans les aines. En somme, bon état général, mais le foie reste gros et les lésions osseuses continuent à évoluer.

M. LARDÉ, interne en pharmacie à l'Hôpital Trousseau, a étudié chimiquement la rate de notre malade. La substance de surcharge est un corps voisin de la « cérasine » décrite par Epstein. Elle en différerait par le glucide réducteur. (Voir chimie, page 59.)

Chez cette fillette, on trouve des signes cardinaux de la Maladie de GAUCHER, énorme splénomégalie sans modification profonde de la formule sanguine, hépatomégalie, lésions osseuses prédominantes au niveau de la tête et du col du fémur, évolution de longue durée. *Le diagnostic a pu être affirmé par la ponction splénique*, montrant les cellules caractéristiques, et par l'examen histologique de la rate après splénectomie. Cependant, cette observation présente un certain nombre de particularités qui méritent d'être retenues.

L'enfant est entrée à l'hôpital avec un *syndrome d'anasarque*, imputable en partie à un état de décompensation cardiaque, se traduisant par de la dyspnée, de la tachycardie, une augmentation de volume du cœur et quelques extra-systoles. En l'absence de toutes lésions orificielles, de tout antécédent rhumatismal, et en raison de la disparition de ces phénomènes en quelques jours, sous l'influence du repos et des toni-cardiaques, ces manifestations d'hyposystolie peuvent être mises sur le compte de la gêne fonctionnelle entraînée par l'augmentation considérable de volume de la rate et du foie.

La plupart des symptômes impressionnants observés lors de nos premiers examens nous semblent devoir être considérés comme des *manifestations rénales*. Les œdèmes généralisés s'accompagnaient, en effet, d'une oligurie ne dépassant pas 250 cc. avec hématurie, albuminurie et rétention azotée. Y a-t-il eu, à ce moment, une poussée aiguë de néphrite infectieuse ou toxique, ou bien s'agit-il

de lésions purement hémorragiques ? Il est difficile de le préciser. Les urines étaient franchement hémorragiques ; l'examen du culot de centrifugation montrait de nombreuses hématies, des cellules épithéliales, quelques rares leucocytes, pas de cylindres. Les œdèmes et l'albuminurie ont rétrocedé très rapidement sous l'influence du repos, l'azotémie a été en décroissant, mais d'une façon relativement lente (de 1 gr. 26 le 6 août, elle a passé à 0 gr. 75 le 26 août, à 0 gr. 66 le 3 septembre, à 0 gr. 43 le 19 octobre et à 0 gr. 32 le 19 mai 1933). On ne peut guère supposer une infiltration du tissu rénal par les cellules de GAUCHER devant des accidents aussi transitoires ; il est plus probable qu'il s'agit d'hémorragies dans le parenchyme rénal. Pareil syndrome n'a pas été jusqu'ici signalé au cours de la Maladie de GAUCHER.

Le syndrome hémorragique était chez cette fillette particulièrement important ; outre les hématuries, il se manifestait par du purpura, ecchymotique, par endroit et pétéchial à d'autres, par une anémie intense (3.020.000 hématies le 22 septembre ; présence d'hématies granuleuses et d'hématies nucléées, et quelques myélocytes) et par un syndrome de dyscrasie sanguine (temps de saignement : huit minutes et demie ; temps de coagulation : onze minutes ; signe du lacet, positif ; globulins, 180.000).

La leucopénie souvent signalée dans la maladie de GAUCHER, était absente dans les multiples examens du sang pratiqués. C'est là d'ailleurs, un signe inconstant au dire de nombreux auteurs. Nous n'avons pas trouvé dans le sang circulant les cellules de GAUCHER, qui n'ont été signalées d'ailleurs qu'une fois par DI GUGLIELMO.

Les hémorragies et les symptômes cardio-rénaux étaient assez graves par eux-mêmes, pour imposer la splénectomie qui a amené leur complète disparition depuis plus de neuf mois. Une fois de plus, se trouve confirmée l'influence de la splénectomie sur les purpuras chroniques, sur laquelle M. ABRAMI a récemment encore insisté.

Un point semble être extrêmement intéressant à noter : *le frère* de cette fillette, âgé de 13 ans 1/2 présente une

plaque de choroïdite maculaire assez étendue au niveau de l'œil droit. En présence de cette lésion oculaire, l'ophthalmologiste a pensé à la possibilité de syphilis congénitale et un traitement spécifique a été institué sans aucun effet thérapeutique. Nous nous demandons s'il ne s'agit pas, chez ce dernier enfant, d'une forme fruste de Maladie de GAUCHER. REDSLOB et GÉRY ont récemment signalé la présence de cellules de GAUCHER dans la choroïde chez un sujet présentant une Maladie de GAUCHER typique qui a fait l'objet de la thèse de J. WARTER. Cependant la rate n'est pas volumineuse chez lui, et les radiographies du squelette ne montrent pas de lésion latente.

Aucun stigmate, aucun antécédent ne permettent d'incriminer la syphilis chez notre malade, et un traitement d'épreuve arsenical fut complètement inefficace. Rien ne permet non plus de soupçonner la tuberculose, ni dans la famille, ni chez l'enfant ; la cuti-réaction à la tuberculine a été négative à plusieurs reprises.

Nous ignorons par quel trouble du métabolisme et aux dépens de quoi se forme cette substance lipoïdique, non phosphorée, qui infiltre viscères et squelette et que l'on doit ranger parmi les glucosides ou mieux les hétérosides : la « cérasine ». Comme il est de règle le cholestérol du sang n'est pas en excès, plutôt au-dessous de la moyenne (1 gr. 32, 1 gr. 18, 1 gr. 55, aux divers dosages). Le chiffre des lipides totaux sanguins étant également plutôt bas (2 gr. 25 pour 1.000 au début). Il est remonté à 5 gr. 87 0/00. L'insaponifiable total, de 2 gr. 16 à 2 gr. 92, est redescendu à 2,10. L'insaponifiable X est monté de 1 gr. 35 à 3 gr. 65.

Les albumines totales sont à un taux normal (72 gr. 50) ainsi que de la sérine (48 gr. 90) et la globuline (23 gr. 60) et le rapport sérine-globuline (2,04).

La ponction de la rate a une très grosse valeur diagnostique. En présence d'un syndrome d'hépto-splénomégalie, dont il était impossible de préciser cliniquement la nature, elle a apporté un élément pathognomonique : la constatation directe de cellules de GAUCHER absolument typiques ; elle n'a été suivie d'aucun incident.

Chez notre fillette, la gravité du syndrome hémorragique et l'anémie, les symptômes cardiaques et rénaux menaçants étaient une indication suffisante pour la splénectomie. De fait, après l'ablation de la rate, le purpura et les hémorragies n'ont pas reparu, l'anémie s'est réparée et l'état général s'est considérablement amélioré ; l'enfant a pu sortir de l'hôpital et reprendre une vie normale ; le foie est cependant resté gros et on a eu l'impression qu'il augmentait de volume peu après l'opération.

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

I. — FORME HABITUELLE.

La Maladie de GAUCHER est souvent familiale et congénitale. Elle se constate surtout chez les enfants du sexe féminin, entre 2 et 15 ans, plus rarement chez les nourrissons où elle prend une forme particulière. Nous décrirons, d'abord, la forme habituelle. Ce sont de beaux enfants n'ayant aucun antécédent pathologique, le plus souvent.

Le début clinique est très insidieux, difficile à préciser. Souvent, au cours d'un examen médical fortuit, la découverte d'une splénomégalie attire l'attention du pédiâtre. D'autres fois, les parents amènent l'enfant pour une augmentation de volume abdominal.

Parfois, l'enfant qui, jusque-là était normal, croît moins bien, fait preuve de retard physique et intellectuel.

Plus fréquemment, l'enfant est amené tardivement pour des troubles secondaires à la splénomégalie : troubles de compression, douleurs abdominales localisées, troubles vésicaux, troubles cardiopulmonaires, hémorragies, résultant de l'atteinte splénique, altérations osseuses généralement tardives.

Si l'enfant est examiné au début, il semble normal, ou légèrement peu développé. Un signe constant qui est le premier symptôme, est la SPLÉNOMÉGALIE.

La rate est très volumineuse. Débordant légèrement les fausses côtes au début, elle s'accroît progressivement, pouvant dépasser l'ombilic sur la ligne médiane et descendre jusqu'au pubis. Elle est ferme, lisse, régulière et indolore.

Un second symptôme plus tardif est l'HÉPATOMÉGALIE.

Le foie secondairement atteint, parfois même tardivement, peut au début être légèrement augmenté de volume. Plus tard, il peut dépasser l'ombilic, allant rejoindre, sur la ligne médiane, la rate. Il descend parfois jusque dans la fosse iliaque droite. Il est de consistance ferme, lisse, régulière et indolore. Cette hépatosplénomégalie s'accompagne rarement d'ascite. Cependant il faut toujours la rechercher, car elle a été notée dans quelques observations.

Un symptôme inconstant est la *pigmentation cutanée*. Ce sont les parties découvertes, la face (les régions nasale et périorbitaire, surtout), la nuque, les mains qui ont une teinte grisâtre, « aspect de peau sale » ou brunâtre, plus rarement.

Les ganglions superficiels sont quelquefois légèrement tuméfiés, de consistance molle, indolores. C'est parfois une polymicro-adénopathie ; d'autres fois, on trouve quelques ganglions augmentés de volume dans les régions cervicale, axillaire ou inguinale.

Plus rarement on constate un épaississement cunéiforme de la *conjonctive*, près de la cornée. Débutant à l'angle nasal, il s'étend de la périphérie vers le centre.

Parfois, l'enfant est pâle, par suite d'hémorragies répétées, qui l'ont anémié. En effet, il n'est pas rare que des épistaxis, des gingivorragies affectent le malade, ou encore, un purpura, plus rarement une hématomégale.

Au cours de l'examen on recherche les lésions osseuses : douleurs, boiterie, maladresse dans les mouvements, qui sont fréquentes. En tous cas, il faut faire une radiographie des os longs et du bassin, afin de découvrir une lésion latente.

En résumé, la forme habituelle de la Maladie de GAUCHER de l'enfant est caractérisée par une splénomégalie

volumineuse constante. Secondairement d'autres symptômes s'ajoutent :

Hépatomégalie avec parfois une légère ascite.

Hémorragies.

Lésions osseuses.

Pigmentation cutanée.

Epaississement de la conjonctive.

Quelques examens supplémentaires viendront aider à faire le diagnostic. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux en général ; parfois légèrement prolongés.

L'examen du sang montre parfois une légère anémie avec leucopénie, thrombocytopénie et hypocholestérinémie. On trouve souvent une augmentation de l'insaponifiable X et de l'insaponifiable total. Cependant, dans bien des cas, le sang est normal. Dans un seul cas, on a trouvé des cellules de GAUCHER dans le sang.

La ponction splénique sera le meilleur élément de diagnostic, montrant des cellules de GAUCHER, grandes cellules, claires, uni ou multinucléées.

Plus rarement on fait une ponction de la moelle osseuse, ou une biopsie ganglionnaire, qui donneraient les mêmes renseignements.

L'évolution habituelle est progressive, lente, vers la mort.

La rate augmente de volume ainsi que le foie. L'enfant se développe mal ; l'infantilisme a été noté dans beaucoup d'observations. L'abdomen très augmenté de volume contraste avec l'aspect malingre du malade.

En outre, la peau se pigmente au fur et à mesure de l'évolution. Le teint est grisâtre ou brunâtre, parfois une pâleur marquée se voit chez l'enfant qui a des hémorragies fréquentes.

Des altérations osseuses peuvent survenir, douleurs ou fractures spontanées immobilisant l'enfant qui s'affaiblit et devient une proie facile pour toute infection.

C'est une maladie intercurrente qui est l'issue la plus fréquente, affection pulmonaire aiguë le plus souvent.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

Dans quelques cas les hémorragies répétées anémient l'enfant qui meurt dans la cachexie.

La splénectomie prolonge l'évolution de la maladie, améliorant les troubles fonctionnels et l'état général du malade.

Cependant après l'intervention, le foie augmente souvent de volume. Ce n'est parfois qu'après la splénectomie qu'apparaissent des altérations osseuses prouvant que la maladie progresse toujours.

Il est pourtant des *formes prolongées*, soit après splénectomie, soit d'emblée.

Il y a des observations de Maladie de GAUCHER durant 25 ou 30 ans. Le diagnostic a parfois été fait dans l'enfance, mais bien souvent le malade a été vu beaucoup plus tard, le début étant latent.

CHAPITRE III

FORMES CLINIQUES

A. — SELON LES LOCALISATIONS.

I. — *Formes nerveuses.*

Par contre, les formes rapides sont l'apanage du nourrisson. La Maladie de GAUCHER prend chez le nourrisson une forme particulière qui mérite une description spéciale. A la naissance, les enfants sont normaux. Ce sont même en général, de beaux enfants, se développant normalement, pendant quelques semaines (il y eut dans les observations un débile et un prématuré de huit mois). On n'a pas pu constater de splénomégalie à la naissance, chez les enfants atteints de maladie de GAUCHER, ne les ayant examinés que plus tard, mais le volume de la rate, au bout de quelques semaines de la vie, est tel qu'il semble bien que le début de l'affection remonte à la vie fœtale.

C'est, en général, vers cinq ou six mois, que se fait le début clinique. Lorsqu'il y a eu plusieurs cas de Maladie de GAUCHER dans une famille, la mère s'aperçoit de quelques signes prémonitoires qui passent inaperçus dans les autres cas : somnolence légère, apathie. Le début clinique est en général, insidieux. L'enfant ne prospère plus, il maigrit alors que son abdomen augmente de volume.

A la période d'état, on se trouve en présence d'un nourrisson ayant un mauvais état général, une hépato-splénomégalie et des troubles nerveux.

La *splénomégalie* est constante et précoce ; elle augmente progressivement et peut atteindre le 1/20^e du poids de l'enfant (alors que la rate normale pèse le 1/400^e du poids de l'enfant). Elle a les mêmes caractères que chez le grand enfant. C'est une grosse rate non déformée, mobile, régulière, lisse, ferme, indolore. Quelques semaines plus tard, le foie s'hypertrophie et peut progressivement atteindre l'ombilic, ou même descendre dans la fosse iliaque droite.

Parfois, ces symptômes s'accompagnent d'une *polymicroadénie* généralisée ou localisée. L'apparition des *troubles nerveux* est précoce, et à la période d'état, on peut les résumer en :

- troubles psychiques,
- troubles moteurs.

L'enfant, qui avait un développement *psychique normal*, qui commençait à s'intéresser à l'entourage, devient somnolent, apathique. Cette apathie s'accroît progressivement, l'enfant semble étranger à tout ce qui se passe autour de lui. Parallèlement aux troubles psychiques s'installent des *troubles moteurs* : attitudes anormales, conservées plusieurs heures de suite sans mouvement, la tête est rejetée en arrière, les bras fléchis contre le corps, le regard figé, les mouvements passifs sont faciles ; il y a souvent de la catatonie. Les réflexes tendineux sont très vifs. Les signes de spasmophilie : signes de CHVOSTECK et de LUST sont négatifs. Plus tard tous les muscles deviennent hypertoniques. L'enfant persiste dans la position en opisthotonos. La nuque est très raide ; les mouvements passifs deviennent difficiles. L'enfant est raide comme s'il était fait d'une seule pièce. Les muscles du larynx, du pharynx, de la langue, de la mâchoire sont également atteints. L'enfant est pris de crises de cyanose et de spasmes laryngés au cours desquels il peut mourir. L'absorption des aliments devient impossible. Le trismus augmente progressivement. On note, en outre, un strabisme convergent précoce, les globes oculaires étant tournés vers le haut. Il semble qu'il y a des *troubles sensitifs*, l'enfant réagissant de moins en moins aux excitations extérieures.

D'après MM. OBERLING et WORINGER, les troubles nerveux

de la Maladie de GAUCHER « correspondent à un syndrome de décortication progressive et finalement complète », « les accès de cyanose et la dysphagie indiquent que les centres bulbaires sont également atteints ».

MEYER (Thèse, 1933) nie l'atteinte bulbaire, et en fait un syndrome pseudo-bulbaire.

Enfin, à ces troubles nerveux, s'ajoute une atteinte précoce de *l'état général*. L'enfant maigrit considérablement et devient rapidement cachectique. La taille, en outre, n'augmente plus. La dentition est retardée. On a remarqué, cependant, dans plusieurs cas, une synostose crânienne précoce.

En outre, les accès fébriles sont fréquents et irréguliers.

La pigmentation cutanée est rare.

A *l'examen du sang*, on trouve une leucopénie inconstante avec parfois, une légère anémie. Les autres symptômes que l'on voit chez le grand enfant sont absents chez le nourrisson. La mort survient au bout de cinq à six mois, soit par cachexie, soit au cours d'un spasme respiratoire, soit par bronchopneumonie.

II. — *Formes osseuses.*

La forme nerveuse est rare au cours de la seconde enfance.

La localisation osseuse, par contre, assez rare chez le nourrisson, est fréquente chez le grand enfant.

BRILL, MANDELBAUM et LIBMANN, en 1905, furent les premiers à constater la présence de cellules de GAUCHER dans la moelle osseuse. RISEL, en 1909, étudia les lésions macroscopiques de la moelle osseuse. C'est PICK, en 1927, qui a bien isolé la forme osseuse.

De même qu'il y a une prédisposition individuelle et familiale, pour la maladie de GAUCHER, de même on rencontre les formes nerveuses, dans certaines familles, ou les formes osseuses dans d'autres familles.

Au cours de la maladie de GAUCHER, les altérations osseuses tardives sont fréquentes. En effet, à la période avancée, apparaissent des signes cliniques qui auraient pu être décelés à la radiographie, auparavant.

Une sensibilité, voire une douleur osseuse, spontanée ou provoquée, peut être le premier signe clinique ; parfois apparaît une raideur ou une gêne à la marche ; d'autres fois, c'est une fracture spontanée.

A côté de ces lésions qui sont inconstantes, il existe de véritables formes osseuses.

Le début est rarement brusque, comme une ostéomyélite aiguë, avec de violentes douleurs, de la rougeur et de la limitation des mouvements. Parfois, c'est une fracture spontanée qui est le premier signe clinique.

Généralement, le début est progressif par des douleurs osseuses ou articulaires sourdes, vagues, permanentes. Quelquefois les douleurs sont localisées à une articulation : à la hanche, au genou. Ce peut être un engourdissement ou une raideur des extrémités, avec impotence fonctionnelle. *Les os longs* sont atteints le plus souvent, et parmi eux le fémur. Le malade se plaint d'une douleur localisée, la marche devient par suite difficile. Les lésions siègent aux épiphyses : soit à l'épiphyse proximale, simulant souvent une coxalgie ; soit à l'épiphyse inférieure sous forme de gonflement osseux. Le tibia, l'humérus peuvent également être atteints, mais moins fréquemment que le fémur.

C'est, quelquefois, au niveau de la *colonne vertébrale*, que se localise l'atteinte gauchérienne. Ce sont alors les dernières dorsales ou les lombaires qui sont affaissées. D'autres fois, à ce niveau, se forme une véritable gibbosité, ou une fracture spontanée. *Les os du crâne, les côtes* sont rarement touchés. A la radiographie, les lésions ont été étudiées, en 1927, par JUNGHAGEN, et ainsi résumées :

- 1° Décalcification osseuse généralisée ;
- 2° Couche spongieuse : poreuse et trabéculée ;
- 3° Destruction de la couche spongieuse en aires plus ou moins étendues. Aspect vermoulu de ce tissu ;
- 4° Intégrité du périoste et des cartilages.

FISCHER ajoute à cette étude d'autres signes radiologiques :

- a) Amincissement cortical ;

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- b) Elargissement de l'extrémité inférieure fémorale, dilatée en forme de « massue » ou de « bouteille » ;
- c) Compression des os malades (tête fémorale et vertèbres).

La tête du fémur est souvent aplatie, il s'y associe parfois une modification de l'angle, entre le corps et le col fémoral, avec apparition d'une coxavara.

Tous les os peuvent être atteints et parfois même, les lésions osseuses ne surviennent qu'après splénectomie ou deviennent plus intenses à cette période. Ceci prouve encore que la splénectomie n'est pas un traitement suffisant pour la maladie de GAUCHER.

III. — *Forme pulmonaire.*

Après les formes nerveuses et osseuses, nous citerons encore, parmi les formes localisées, la forme pulmonaire avec cellules de GAUCHER dans les crachats (WARTER, 1932).

IV. — *Forme cardio-rénale.*

Observation personnelle (voir page 24).

Cette variété clinique est caractérisée par des manifestations *rénales* : œdèmes, oligurie, hématurie, albuminurie, rétention azotée ; et des manifestations *cardiaques* : syndrome d'anasarque, dyspnée, tachycardie, extra-systoles.

Ces manifestations cardio-rénales constituent un tableau alarmant derrière lequel il s'agit de découvrir l'hépatosplénomégalie due à la Maladie de GAUCHER.

V. — *Formes hémorragiques.*

Beaucoup plus rares sont les formes hémorragiques de la Maladie de GAUCHER. On note presque toujours des hémorragies au cours de cette affection, mais elles sont rarement abondantes.

Parfois leur répétition anémie l'enfant. Ce sont presque toujours des gingivorragies ou des épistaxis.

On a noté assez fréquemment du purpura. Les hématomèses et les hémoptysies sont rares. Exceptionnellement, les petites filles peuvent avoir des ménorragies.

VI. — *Formes familiales et formes dites « héréditaires ».*

1. *Les formes familiales* sont très fréquentes. On a constaté que la symptomatologie est souvent semblable pour plusieurs membres de la même famille. Il est des familles où trois ou quatre enfants auront une atteinte osseuse, alors que dans une autre famille la localisation sera nerveuse.

2. ANDERSON, en 1933, cite une observation de maladie de GAUCHER « héréditaire ».

M. WORINGER (1), en mars 1934, communique une observation « héréditaire » de maladie de GAUCHER.

VI. — *Forme avec cellules de Gaucher dans le sang.*

G. DI GUGLIELMO apporte, en 1931, l'observation d'une maladie de GAUCHER avec cellules gauchériennes dans le sang et évolution extrêmement rapide vers la mort.

(1) Voir page 22.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE - CHIMIE

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1. *Etude macroscopique.*

A l'autopsie, la rate est très grosse, le foie est généralement hypertrophié, ainsi que quelques ganglions profonds (ganglions du hile hépatique, du hile splénique, mésentériques, rétro-péritonéaux et médiastinaux).

Chez le nourrisson, la maladie de GAUCHER ayant une évolution clinique très rapide, l'évolution anatomique est peu avancée : souvent seule la rate est très hypertrophiée. Chez le grand enfant, l'évolution clinique est lente, les lésions anatomiques sont beaucoup plus avancées. On trouve souvent une atteinte osseuse et de la pigmentation cutanée.

Rate

La rate est très volumineuse chez le nourrisson ; elle atteint parfois le $1/20^e$ du poids total. Chez le grand enfant, le poids varie entre 500 et 2.000 grammes. La forme n'est pas changée, les bords sont émoussés. La surface est lisse, régulière ; la consistance est ferme, uniforme ; la couleur est rose jaunâtre, saumon. La capsule non épaissie se détache facilement. Au raclage, on n'obtient que de la boue splénique. A la coupe, le tissu est ferme, homogène. Parfois, quand il y a infiltration totale de la pulpe par les

cellules de GAUCHER : la coupe est gris rosé, avec des nodules presque transparents, formés par les corps de MALPIGHI. D'autres fois, en cas d'infiltration partielle, on voit des marbrures grisâtres, fins tractus entrecroisés formant un réseau enserrant les lobules. Ou encore, ce sont de petits points blanchâtres ou gris rosé de la grosseur d'une tête d'épingle.

Foie

Dans la forme habituelle de Maladie de GAUCHER, le foie est très hypertrophié. Son poids varie entre 200 gr. et 700 gr. ; il a même dépassé 2.000 gr. (observation de BOVAIRD, 1900).

La surface est lisse, de teinte pâle ; la consistance est ferme. A la coupe, la couleur est jaune rosée, ou grisâtre, divisée par des traînées blanchâtres, fines, en espaces clairs. Chez le nourrisson, le foie est parfois normal.

Ganglions

Les ganglions superficiels sont généralement normaux, parfois légèrement hypertrophiés. Les ganglions profonds sont souvent seuls hypertrophiés, ils sont mous et friables, gris rosés. A la coupe on constate parfois que le centre est rouge et la périphérie rose pâle. Quelquefois, on retrouve l'aspect marbré des autres organes.

Moelle rouge des os

Des lésions osseuses ont été décrites, la première fois en 1904 par BRILL, MANDLEBAUM et LIBMANN, RISSEL et, après lui, PICK, en 1927, ont décrit des lésions macroscopiques des os.

1. — Ce sont les os longs qui sont le plus souvent atteints. La disposition des cellules peut être diffuse ou nodulaire.

La couche spongieuse est infiltrée, soit totalement, ayant une coloration jaunâtre ou grisâtre, soit par places, marquée de taches jaunâtres.

a) *Dans la forme nodulaire*, l'os est rempli de nodules mous, de la grosseur d'une noix environ, soit grisâtres, soit

jaunâtres ou rougeâtres. Certains de ces petits nodules s'infiltrant profondément jusque dans une zone d'infiltration diffuse, laquelle est constituée par la confluence de nodules. Au niveau des nodules, les hémorragies ne sont pas rares, surtout à l'extrémité inférieure des os (secondaires à la pression).

b) *Dans la forme diffuse*, la cavité médullaire est remplie par une masse dure, grisâtre, qui l'obture parfois complètement. Dans quelques cas, cette masse est divisée par de petits îlots de tissu lymphoïde. Elle est d'une couleur verdâtre, parfois tachetée de points blanchâtres ou grisâtres. Cette forme a ceci de particulier, qu'elle s'accompagne d'atteinte de la corticale. Celle-ci est creusée de trous remplis de tissu graisseux rougeâtre. Cette infiltration diffuse provoque une atrophie osseuse qui expliquerait l'infantilisme de certains cas de Maladie de GAUCHER.

Quant à l'infiltration nodulaire, bien que sans atteinte de la corticale, elle conditionne les fractures spontanées.

2. — *Les os plats et les os courts* peuvent être également atteints.

Les vertèbres perdent parfois le tiers de leur épaisseur et de leur longueur, dans les régions dorsale et lombaire ; il s'ensuit un affaissement et l'apparition de gibbosités ; les disques intervertébraux sont intacts.

Il faut noter l'intégrité du périoste et de la surface extérieure, même dans les cas où la corticale est très amincie.

Les autres organes ne montrent pas de lésions macroscopiques, parfois cependant on a noté une pigmentation des fibres intestinales.

2. — *Etude microscopique.*

Histologie

Cette affection est caractérisée par la présence, dans les organes atteints, de cellules de GAUCHER dans lesquelles se trouve la « Cérasine ».

La cellule de Gaucher. Après coloration au bleu d'aniline

ou au Soudan III, on voit la cellule de GAUCHER ; c'est un élément de forme arrondie ou polygonale, de dimensions variables, ayant un diamètre de 20 à 40 microns, pouvant même atteindre 60 microns.

Le cytoplasme est infiltré par une masse homogène d'aspect hyalin. Cette masse peut se présenter sous l'aspect d'une substance globuleuse dans certaines cellules, alors que dans d'autres elle se présente avec des stratifications entre lesquelles s'insinue le réticulum cytoplasmique. C'est dans ce cas que le réticulum forme des traits parallèles, ou des anneaux concentriques, donnant un aspect feuilleté à la cellule.

Il y a un ou plusieurs noyaux qui sont à la périphérie de la cellule. Ils ont une forme irrégulière plus ou moins allongée, parfois légèrement arrondie. Ils sont clairs et renferment un ou plusieurs nucléoles. Les figures amitotiques sont fréquentes, mais les mitoses exceptionnelles. La cellule de GAUCHER est un phagocyte : on y voit souvent des hématies, des débris leucocytaires. M. le P^r FIESSINGER a noté la présence de pigment noir qui répondrait à une hémomélanine.

Nous allons étudier, maintenant, la topographie des cellules de GAUCHER, dans chaque organe.

Rate

La structure de la rate est bouleversée. Les cellules de GAUCHER infiltrent le centre des corps de MALGIGHI, et les cordons de BILLROTH. Les cellules désintègrent le parenchyme splénique ; celui-ci semble étouffé par l'abondance des cellules de GAUCHER. Les parois vasculaires sont infiltrées par les cellules gauchériennes ; les sinus sont comprimés par les cellules abondantes. Parfois ils contiennent du sang et quelques cellules de GAUCHER ; ils sont secondairement infiltrées.

On peut distinguer deux variétés suivant la disposition des cellules dans la pulpe splénique :

a) *Une forme nodulaire*, qui serait une forme évoluée, et dans laquelle les cellules de GAUCHER sont groupées en « alvéoles » ou « nids » séparés par des intervalles de pulpe saine.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

b) *Une forme diffuse*, avec infiltration totale de la pulpe splénique, par les cellules de GAUCHER. Cette forme est plus rare que la forme nodulaire. On peut la voir aussi bien chez le nourrisson que chez l'adulte, ce qui prouve que l'abondance des cellules n'augmente pas parallèlement à la durée de la maladie. Il y a des formes à évolution rapide avec infiltration précoce, massive.

En résumé, infiltration plus ou moins dense de la pulpe splénique (cordons de BILLROTH), (centre des corps de MALPIGHI, parois vasculaires) par les cellules de GAUCHER. Secondairement, seulement, elles infiltrent les sinus.

Foie

Chez le grand enfant, la structure est bouleversée, les espaces glissoniens et centrolobulaires sont infiltrés, et surtout les capillaires intralobulaires. Le parenchyme hépatique est détruit, à la longue. Il y a en outre, une prolifération conjonctive ; progressivement, le foie se sclérose et prend l'aspect du foie de certaines cirrhoses.

Chez le nourrisson le lobule hépatique seulement est infiltré de cellules de GAUCHER.

Ce sont les capillaires surtout qui contiennent beaucoup de cellules de GAUCHER. En dehors des capillaires, on en trouve entre les cellules de KUPFFER et la travée hépatique.

Ganglions lymphatiques

Les follicules corticaux sont plus petits ou disparus ; ils sont remplacés par des amas de cellules de GAUCHER. Les sinus sont dilatés et séparés par des cordons médullaires infiltrés de cellules de GAUCHER.

Les parties de tissu lymphoïde non infiltrées subissent une transformation myéloïde.

Dans les sinus, on voit des lymphocytes, des cellules myéloïdes, et quelques cellules de GAUCHER.

Moelle osseuse

Le tissu médullaire peu à peu comprimé par les cellules de GAUCHER finit par disparaître. Ces cellules, au début,

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

isolées çà et là dans le tissu myéloïde, confluent peu à peu, et le remplacent.

Au niveau des côtes, les cellules s'accumulent à la périphérie de l'os, jusque sous le périoste. Elles ont une forme allongée caractéristique.

Encéphale

On trouve des lésions de la substance grise corticale. Ce sont les grosses et les moyennes cellules pyramidales qui sont atteintes. Beaucoup d'entre elles semblent « rétractées », leur face basale est rétractée, concave ; le prolongement apical est tortueux.

Le corps cellulaire est rempli par une masse chromophile, formée par la confluence des grains de NISSL. On voit mal le noyau, à travers cette masse dense, presque opaque ; les noyaux sont irréguliers dans leur forme ; le nucléole très gros est opaque.

Beaucoup de cellules sont « vacuolées ». Ces vacuoles sont tantôt petites et nombreuses, tantôt uniques et grandes, refoulant le noyau à la périphérie. Les gliocytes sont très nombreux au voisinage des cellules ganglionnaires lésées.

En résumé, on trouve au niveau de l'encéphale uniquement des lésions corticales. Les cellules de PURKINGE, les cellules ganglionnaires des noyaux gris de la base, sont intactes. Du reste, les signes cliniques sont des signes de décortication. Ces lésions encéphaliques n'ont été trouvées que chez le nourrisson.

Poumon

Les feuillets pleuraux peuvent être infiltrés par des cellules de GAUCHER ; celles-ci sont plus abondantes dans les régions très vascularisées. Le parenchyme pulmonaire peut également être atteint.

Les parois alvéolaires sont très épaissies car elles contiennent des cellules gauchériennes ; par suite, la lumière alvéolaire est réduite. Les parois des capillaires sont également infiltrées, les lumières vasculaires sont donc, elles aussi, très réduites, parfois disparues ; on a trouvé (obser-

vation de WARTER, 1932 : chez l'adulte) des cellules de GAUCHER, dans les vaisseaux pulmonaires.

Œil

On a trouvé dans la choroïde de certains malades, des cellules gauchériennes (REDSLOB et GÉRY).

3. — Origine des cellules de Gaucher.

Il y eut de nombreuses discussions à ce sujet. Actuellement, on pense que les cellules de GAUCHER se forment au dépens du tissu réticulo-endothélial ; les cellules réticulées semblent se transformer en cellules gauchériennes. Seules les fibres du réticulum persistent, formant un réseau à larges mailles, enserrant les cellules.

Rate

EPSTEIN pensait que les cellules gauchériennes de la rate venaient d'un endothélium tapissant les sinus. PICK détruisit cette théorie, expliquant que les alvéoles contenant les cellules gauchériennes sont souvent centrées par une artériole, qu'on y rencontre des fibres réticulaires et des pigments ferrugineux, autant de preuves contre l'origine « sinusale » des cellules gauchériennes ; autour des alvéoles, on voit les sinus comprimés. Ce sont, au dépens des cordons de BILLROTH que se forment les cellules de GAUCHER.

Foie

La provenance dans le foie des cellules de GAUCHER fut discutée. Elles ne viennent pas de la rate, car le foie augmente presque toujours de volume, après splénectomie. L'origine autochtone des cellules gauchériennes du foie est actuellement admise. Pour les uns, elles se forment dans le lobule, au dépens des cellules de KUPFFER. Pour les autres, elles proviennent des histiocytes glissoniens et secondairement émigrent dans le lobule. MM. OBERLING et WORINGER ont étudié le foie de nourrissons atteints de cette maladie ;

cet organe est peu touché, à cet âge, et on peut mieux observer les lésions du début.

Ils ont vu des cellules de GAUCHER entre les cellules de KUPFFER et la travée hépatique. Ils en ont conclu que la cellule gauchérienne est due à la transformation des cellules réticulées qui se trouvent entre l'endothélium et la travée hépatique.

Ganglions lymphatiques

Les cellules y naissent sur place, par transformation du tissu réticulaire. Le début du processus se fait dans le réticulum des centres de FLEMMING et des cordons médullaires. L'extension se fait au tissu lymphoïde qui, refoulé, disparaît progressivement. Les sinus sont généralement libres.

Moelle osseuse

Le tissu réticulaire se transforme progressivement en tissu gauchérien ; il y a en outre, prolifération des éléments réticulés. Par suite, les cellules de GAUCHER sont de plus en plus nombreuses, comprimant le tissu médullaire, qui disparaît à la longue.

Encéphale

Les cellules se forment au dépens des cellules pyramidales.

Poumon

Certains, tout d'abord, pensaient que les cellules de GAUCHER étaient apportées par le courant sanguin dans l'artère pulmonaire jusque dans les capillaires des alvéoles. Pour d'autres, les cellules de GAUCHER naissent dans le poumon.

4. — Nature des cellules de Gaucher.

Ce sont des macrophages ; elles ont une grande activité phagocytaire absorbant des globules rouges, des pigments.

II. — CHIMIE.

« L'analyse d'un organe atteint de splénomégalie type « GAUCHER » a fourni à EPSTEIN les résultats suivants :

1° Isolement d'un *galacto-lipide* : « la *cérasine* », dont il décrit l'aspect macroscopique et qu'il caractérise par le point de fusion (185° après purification dans l'alcool), et le pouvoir rotatoire ;

2° Caractérisation des produits de l'hydrolyse acide :

A. *Acide lignocérique*. Isolement à l'état d'ester méthylique. Saponification. Extraction par l'éther, et purification dans l'alcool. Point de fusion 81°.

B. *Sulfate de sphingosine* (point de fusion : 240°-245°).

C. *Galactose*. Réduction de la liqueur de Fehling. Osazone de forme caractéristique, fondant à 200°.

Nous avons suivi la même technique en opérant sur un organe ayant séjourné dans l'alcool puis dans le formol. »

M. LARDÉ, interne en pharmacie à l'Hôpital Trousseau, a analysé un morceau de rate de notre malade. Voici les résultats obtenus :

« SPLÉNOMÉGALIE « type GAUCHER ». Ma.. (Bl.)

1° *Extraction*

Un fragment de rate est passé au hachoir et la pulpe est desséchée à l'étuve entre 40° et 50°, puis pulvérisée. La poudre ainsi obtenue est épuisée méthodiquement par macération dans l'alcool à 95° à une température ne dépassant pas 40°. Toutes les liqueurs alcooliques obtenues sont réunies et filtrées après repos pour séparer le précipité brun chocolat qui s'est formé à la longue ; le filtrat est distillé dans le vide à une température comprise entre 35° et 40° ; on obtient un résidu jaune serin de consistance butyreuse, d'aspect granuleux, ne présentant pas d'odeur caractéristique.

2° *Purification*

Le résidu précédent est repris par 50 cc. d'alcool à 96°. On porte à 40° et on agite par circulation d'un courant d'air ; la redissolution n'est pas totale ; la liqueur filtrée chaude abandonne par refroidissement un précipité se présentant au microscope sous forme de masses globuleuses en oursin. On redissout le précipité par chauffage et on additionne la solution de 30 cc. de solution saturée froide de sublimé dans l'alcool à 95° ; un trouble laiteux apparaît se résolvant petit à petit en un précipité floconneux puis sableux.

Après deux jours de contact, on isole le précipité par centrifugation, on le remet en suspension dans l'alcool à 95° et on fait passer un courant lent d'hydrogène sulfuré dans la liqueur portée à 40° ; on sépare le précipité de sulfure de mercure formé.

Le filtrat est additionné de 2 gr. 50 de noir animal, on agite et laisse trois heures en contact ; on filtre à nouveau à l'étuve et par refroidissement, on obtient un corps blanc jaunâtre d'aspect gélatineux, non cristallisé. On le sèche à l'air libre et on le redissout dans l'alcool chaud ; par refroidissement on obtient un produit volumineux de consistance gélatineuse. Séché à l'air libre, il se présente sous forme d'un produit blanc grisâtre d'aspect corné et translucide, se pulvérisant facilement.

Point de fusion instantané : 194° (non corrigé).

3° *Essais d'hydrolyse*

0 gr. 40 de ce produit mis en suspension dans 40 cc. d'alcool méthylique contenant 10 % d'acide sulfurique sont portés au bain-marie bouillant pendant huit heures ; au bout de ce temps on refroidit la liqueur à 0° ; il apparaît un précipité que l'on isole et lave à l'alcool méthylique à 0° ; après dessiccation, le produit fond à 54°-55°. Le produit ainsi obtenu est saponifié par de la soude diluée ; on acidifie et on extrait la partie insoluble par l'éther ; la solution étherée est évaporée ; le résidu, repris par l'alcool à 90°, s'y montre incomplètement soluble ; par

concentration, la solution alcoolique abandonne un produit non cristallin qui, séché, fond à 68°.

Une portion aliquote du filtrat méthylique et sulfurique résultant de l'isolement du précipité précédent est neutralisée ; elle réduit abondamment la liqueur de FEHLING.

Sur une autre portion neutralisée par le carbonate de baryte, on forme l'osazone ; examinée au microscope, elle se présente sous forme d'aiguilles groupées en branches de genêt, parfois réunies en masses globuleuses, et qui semblent caractéristiques de la *glucosazone*.

En résumé, en suivant un mode opératoire voisin de celui qu'employait EPSTEIN, pour l'isolement de la cérasine, dans un cas de splénomégalie, type GAUCHER, nous avons obtenu :

a) Un corps d'aspect macroscopique voisin de celui de la cérasine, décrite dans les travaux d'EPSTEIN, mais qui en diffère par son *point de fusion*, 194° au lieu de 185° ;

b) Un produit d'hydrolyse, vraisemblablement un *ester méthylique d'acide gras*, dont la trop faible quantité obtenue ne nous a pas permis l'identification ;

c) Un sucre réducteur : *le glucose*, alors que la cérasine contient du galactose.

Bien que l'identification complète des produits d'hydrolyse n'ait pu être réalisée, on peut néanmoins admettre l'existence possible d'un corps complexe, voisin du groupe des galacto-lipides, et en différant par la nature du glucide. »

III. — PATHOGÉNIE.

La pathogénie de la Maladie de GAUCHER est encore très obscure.

En 1882, GAUCHER en fait un épithélioma primitif de la rate. PICOU et RAMOND (1895) pensent que c'est un épithélioma formé aux dépens « des enclaves intraspléniques de parties aberrantes du pancréas ».

CORNIL, le premier, émet l'idée d'hyperplasie des cellules réticulées. COLLIER et MÉNÉTRIER en font un endothéliome splénique.

BOVAIRD (1900) pense que la Maladie de GAUCHER est une hyperplasie endothéliale.

Sept ans plus tard, SCHLAGENHAUFER en fait une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial hëmo-lymphopoiétique.

La même année, MARCHAND parle d'infiltration des cellules par une substance étrangère. Des recherches chimiques s'ensuivent et ce n'est qu'en 1924 que LIEB et EPSTEIN découvrent la cérasine et en font un cérébroside (sphingo-galactoside).

Actuellement il y a deux théories :

I. — *Théorie primitive ou cellulaire.*

Pour certains (KRAUS), les cellules réticulo-endothéliales sont malades, s'hypertrophient, se multiplient, sont actives, absorbent et transforment les substances qui, à l'état normal, restent intactes. Elles transforment ces substances en cérasine. Le trouble du métabolisme est secondaire.

Cette théorie ne s'appuie sur aucune preuve expérimentale.

WAUGH et MAC INTOSH disent avoir observé des figures intermédiaires entre les myéloblastes et les cellules de GAUCHER ; ils supposent qu'elles dérivent de ces éléments. Pour eux, la Maladie de GAUCHER est due à une réaction myéloïde des organes hémolympophoiétiques avec évolution anormale des myéloblastes.

II. — *Théorie secondaire ou humorale.*

EPSTEIN pense que la Maladie de GAUCHER est secondaire à un trouble du métabolisme général amenant une réaction phagocytaire et proliférative des histiocytes envers les divers produits pathologiques qui en résultent.

La surcharge de ces substances est secondairement accaparée par les cellules réticulo-endothéliales, qui se transforment en cellules de GAUCHER, après avoir fait la synthèse de la cérasine. Aucune expérience ne prouve la vérité de cette théorie.

ANITCHKOW a obtenu des tuméfactions spléniques volumineuses par cholestérinémie expérimentale chez l'animal.

Au cours de certains diabètes gras avec lipémie, la rate peut ressembler à une rate gauchérienne.

KUCZINSKI, après avoir nourri des rats avec une alimentation riche en caséine, a provoqué chez eux des troubles du métabolisme des albumines avec apparition dans le sang de composés protéiques anormaux. Les cellules réticulées de la rate absorbent ces composés et ressemblent à des cellules de GAUCHER.

La Maladie de GAUCHER serait donc secondaire à un trouble du métabolisme, blocage du système réticuloendothélial. Mais quelle est l'origine de ce trouble ?

La Maladie de GAUCHER est *congénitale* (PICK, MANDLEBAUM). Pour certains biologistes, elle serait due à des agents pathogènes.

CARREL a émis l'hypothèse de virus filtrant.

Actuellement, on en fait une maladie souvent congénitale et familiale : *une entité morbide*, qui demande une constitution spéciale individuelle. En réalité, le problème, très complexe, est encore à l'étude.

Chez le nourrisson, la maladie de GAUCHER présente une symptomatologie nerveuse qui ne se voit pas à un autre âge. Les lésions anatomiques de l'encéphale ne sont présentes que chez le nourrisson. Jusqu'ici l'enfant le plus âgé qui ait présenté des signes nerveux avait 17 mois (observation de HOFFMANN, MARKLER). Il est un fait à remarquer, comme MEYER l'a montré dans sa thèse (1933) : les cellules pyramidales seules sont touchées ; or leur développement n'est terminé qu'au cours de la première année. Les cellules pyramidales ne trouvent plus ce qui est nécessaire à leur développement.

D'après PICK, les cellules réticuloendothéliales accaparent les substances nécessaires au développement des cellules pyramidales.

D'après MARINESCO les cellules pyramidales ne se développent plus, par suite de « carences de diastase d'origine réticuloendothéliale, d'où ralentissement des oxydations et du métabolisme chimique ». Il s'ensuit une mortification des cellules corticales. La cérasine est un composé qui ne

se voit normalement que dans la substance nerveuse. Serait-elle « indispensable pour la formation des cellules ganglionnaires pyramidales » ?

D'après MM. OBERLING et WORINGER, les phénomènes de « rétraction et de momification » des cellules ganglionnaires se voient, entre autres, chez certains aliénés, donc ne sont aucunement spécifiques, mais la « vacuolisation » des cellules serait spécifique. La coloration des graisses est négative, prouvant que ces vacuoles ne sont pas dues à une simple stéatose. Pour eux, la localisation corticale : « l'atrophie corticale progressive », est spécifique de cette affection. Seule, l'idiotie amaurotique présente des lésions anatomiques semblables. Ce sont des maladies du tissu réticulo-endothélial avec lésions corticales, qui seraient secondaires également à des troubles du métabolisme.

La Maladie de TAY SACHS s'associe souvent au syndrome de NIEMMAN PICK qui donne des troubles nerveux diffus, avec infiltration des cellules lipoïdophagiques.

D'après MM. OBERLING et WORINGER, la Maladie de GAUCHER est une maladie congénitale, due à un trouble du métabolisme, dont l'intensité varie avec l'âge. L'intensité diminue progressivement avec l'âge : très intense chez le nourrisson, elle le devient progressivement moins, avec les années.

PICK, en avril 1933, a classé les maladies du métabolisme des lipoïdes en formes généralisées et formes localisées.

Les formes généralisées quelquefois secondaires sont symptomatiques de troubles du métabolisme des lipoïdes associés à d'autres affections, xanthomatose et diabète, xanthomatose et affections hépatiques, xanthomatose et affections rénales. Elles seraient dues à une hypercholestérinémie et résorption élective des acides gras de la cholestérine, par les cellules xanthomateuses.

Les formes généralisées peuvent être primitives, constituant alors des entités morbides distinctes ; elles seraient dues à un trouble du métabolisme des lipoïdes, par anomalie constitutionnelle. Ces entités morbides sont : la maladie de GAUCHER, la maladie de NIEMANN PICK, le syn-

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

drôme de SCHULLER CHRISTIAN, les *xanthomatoses primitives* à localisations variables (peau, organes internes...). Ces diverses maladies se distinguent par des variations cliniques et micro-chimiques.

Il y a ensuite des *formes localisées* de troubles du métabolisme des lipoides : comme le xanthélasma des paupières ou encore les sarcomes. Ce sont des xanthomes ou tumeurs sans métastase, par hypercholestérinémie.

Le problème très complexe est encore à l'étude.

Actuellement, la maladie de GAUCHER est donc une affection souvent congénitale, familiale, considérée comme une entité morbide, due à un trouble du métabolisme des lipoides par anomalie constitutionnelle. On a trouvé dans les cellules gauchériennes, la cérasine, substance qui appartient à la famille des cérébrosides, sphingogalactoside, d'après EPSTEIN.

L'hérédité de cette affection n'a pas encore été prouvée, malgré les observations de MM. ANDERSON (1933) et WORINGER (1934) qui, cependant, en font soupçonner la possibilité.

Actuellement, les recherches sont nombreuses autour des réticuloendothélioses ; peut-être le pronostic de la Maladie de GAUCHER sera-t-il bientôt moins sombre, quand on aura enfin trouvé un traitement approprié, la splénectomie étant une thérapeutique insuffisante.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

I. — DIAGNOSTIC POSITIF.

Le diagnostic de Maladie de GAUCHER de l'enfant est difficile à faire, surtout au début. C'est au début, chez un enfant d'allure saine, une splénomégalie isolée ; la rate est grosse, lisse, régulière, indolore ; les autres organes sont intacts, l'examen du sang est normal. On s'aidera du caractère familial fréquent de cette maladie et de l'absence d'antécédents pathologiques. En présence de cette grosse rate, chez un enfant qui semble bien portant, seule la ponction splénique aidera le clinicien à faire le diagnostic, en montrant la présence de cellules de GAUCHER.

A un stade ultérieur, la splénomégalie s'accompagne d'hépatomégalie, et parfois d'hémorragies qui entraînent une légère anémie ; l'examen du sang montre alors quelquefois de la thrombopénie, avec leucopénie et hypocholestérinémie ; généralement aucun trouble hématologique n'accompagne ces symptômes.

Plus tard, apparaît inconstamment une polymicroadénie. Dans ces cas, on pourra faire une biopsie ganglionnaire qui montrera des cellules de GAUCHER. Enfin les lésions osseuses pourront apparaître, et leur association aux autres symptômes sera un excellent élément de diagnostic. On pourra s'aider alors d'une ponction de la moelle osseuse.

Il sera encore plus malaisé de diagnostiquer les formes cliniques ; la *forme splénique* isolée se diagnostique par la ponction de la rate ; la *forme nerveuse* atteint le nourrisson ; au syndrome splénohépathique s'ajoute un syndrome de décortication cérébrale. La *forme osseuse* s'accompagne également d'une hépato-splénomégalie qui fera penser à la maladie de GAUCHER. Les *formes pulmonaires* et *anémiques* sont plus rares. La *forme familiale* met sur la voie du diagnostic. On discute actuellement sur « l'hérédité » de la maladie de GAUCHER.

II. — DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

1° *Formes splénique et cardio-rénale*

1. Il s'agit donc, au début, de « *localiser à la rate* » la tuméfaction qu'on trouve, soit dans l'hypocondre gauche, soit encore dans l'abdomen du malade.

a) *L'hypertrophie du lobe gauche du foie* constitue une tumeur plus médiane à rebords plus aigus que la rate ; en outre, la matité se continue avec la matité hépatique ;

b) *Les tumeurs du rein gauche, le sarcome* n'est pas rare chez l'enfant ; mais on trouve le ballotement lombo-abdominal ; c'est une tumeur globuleuse arrondie ;

c) *Les gâteaux péritonéaux de la péritonite tuberculeuse* ont des contours mal limités, constituent un véritable empâtement, ils sont sensibles à la palpation ; on trouve d'autres gâteaux disséminés dans l'abdomen donnant la matité en damier classique. Il s'adjoint d'autres signes de bacillose.

d) Citons, à titre de rareté, les *kystes du pancréas*, les *tumeurs de la capsule surrénale gauche*, les *abcès froids pottiques*.

2. Nous sommes en présence d'une splénomégalie. *De quelle nature est-elle ?* Nous devons successivement éliminer les diverses étiologies :

1° *Infections ;*

2° *Affection du sang ;*

3° *Syndrômes splénohépatiques et Troubles circulatoires ;*

4° *Troubles du métabolisme ;*

5° *Tumeurs de la rate.*

1° Eliminons d'abord les splénomégalias d'origine *infectieuse* :

a) Au cours de presque toutes les *infections aiguës*, les enfants ont une grosse rate ; les autres symptômes, la fièvre surtout, l'atteinte des autres organes mettront sur la voie du diagnostic.

La *fièvre typhoïde* et les *para-typhoïdes*, par suite du polymorphisme de leur symptomatologie, peuvent être une cause d'erreur.

L'hémoculture et le séro-diagnostic éclairciront le clinicien.

b) Nous nous attarderons plus aux *infections chroniques* :

— *L'hérédo-syphilis* est certainement la première idée du clinicien en présence d'une splénomégalie chronique chez l'enfant ; elle se présente, soit sous l'aspect d'une splénomégalie isolée (forme splénomégalique décrite par MARFAN), soit d'une hépato-splénomégalie, souvent avec ictère (ictère splénomégalique de HAYEM), soit d'une anémie splénique.

Elle peut prendre l'allure clinique d'un syndrome de HANOT ou d'un syndrome de BANTI. Ce polymorphisme rend le diagnostic encore plus délicat. On se basera, pour le faire, sur les antécédents héréditaires et personnels du malade, on recherchera les autres signes actuels d'hérédosyphilis. On fera un *Wassermann*, voire après réactivation par un traitement d'épreuve ; enfin, s'il est nécessaire, on fera une ponction splénique.

— *La tuberculose primitive de la rate* est exceptionnelle chez l'enfant. La splénomégalie est douloureuse, elle s'accompagne de signes de tuberculose au début ; il y a parfois de la cyanose ; l'examen du sang montre de la polyglobulie avec leucocytose modérée ; la *cuti-réaction* sera le meilleur élément de diagnostic.

c) *Les maladies tropicales* : paludisme, kala-azar, bilharziose sont précédées d'antécédents de séjour dans les régions tropicales.

— *Le paludisme chronique* évolue par poussées, au cours desquelles l'accès fébrile s'accompagne d'une augmentation de volume de la rate et du foie ; dans le sang on trouve une anémie à type myélémie avec présence d'hématozoaires.

— *Le kala-azar* sévit dans les Indes et sur les bords de la Méditerranée. Cette affection est caractérisée par une fièvre irrégulière, un mauvais état général, des troubles digestifs. L'épreuve de la formol-leucogélification du sérum sera positive, et on recherchera après ponction splénique, le *leishmania* Donovan.

— *La bilharziose* est rare dans nos contrées ; les antécédents, la fièvre, les troubles digestifs, les signes hématologiques (éosinophilie) et la recherche du schistosome MANSONI mettront sur la voie du diagnostic.

d) *La lymphogranulomatose maligne* ou *maladie de Hodgkin* donne une splénomégalie moins grosse qu'au cours de la maladie de GAUCHER ; elle s'accompagne le plus souvent d'une hypertrophie ganglionnaire typique : gros ganglions, de consistance « gélatiniforme », véritable empatement non douloureux. La radiographie thoracique montre une ombre ganglionnaire dans la région trachéo-bronchique ; le prurit est inconstant ; on trouve dans le sang des cellules de STERNBERG ; la forme splénique pure de maladie de HODGKIN est plus difficile à diagnostiquer, la ponction splénique est nécessaire dans ce cas.

e) M. OBERLING appelle « *réticuloses* » des « processus prolifératifs plus ou moins diffus et systématisés des cellules réticulaires sans production de tumeurs ». Ces réticuloses sont d'origine infectieuse et prennent, tantôt une allure aiguë, tantôt chronique, latente.

La maladie de GAUCHER peut, chez le nourrisson, ressembler à la « *réticulose aiguë*, avec purpura du nourrisson ». Le début est brusque avec fièvre et purpura. La rate, les ganglions sont tuméfiés. L'état général est très

atteint. Dans le sang, on trouve une légère anémie avec leucocytose. La mort survient rapidement. L'examen histologique de la rate, du foie, des ganglions, de la moelle osseuse, du derme, montre des cellules réticulaires proliférées très volumineuses formant de larges plages. Le diagnostic en est parfois délicat, bien que rare à poser. En tous cas, l'évolution est la même.

Telles sont les splénomégalias d'origine infectieuse de l'enfant, qu'il faut différencier de la maladie de GAUCHER. Nous voyons que c'est un problème souvent difficile, et la ponction splénique est le seul élément de certitude.

2° Les infections mises à part, il s'agit d'éliminer les affections du sang :

- a) *Anémie* ;
- b) *Leucémies* ;
- c) *Ictère hémolytique* ;
- d) *Purpura thrombopénique* ;
- e) *Polyglobulie*.

a) Parmi les anémies, nous devons insister sur :

1. *L'anémie splénique pseudo-leucémique de Von Jakchs Luzet*, dont le diagnostic avec la maladie de GAUCHER est parfois difficile. L'anémie pseudo-leucémique est spéciale à l'enfant entre 9 mois et 2 ans. Elle est généralement secondaire, il faut donc rechercher dans les antécédents, les nombreux troubles qui peuvent être à son origine :

— Infections aiguës ou chroniques (tout particulièrement la syphilis congénitale) ;

— Les carences et les troubles gastro-intestinaux.

La rate est moins grosse qu'au cours de la maladie de GAUCHER. Le foie est normal. Par contre, les ganglions sont hypertrophiés bien souvent.

L'examen du sang montre une anémie profonde, avec présence d'hématies nucléées et d'éléments anormaux. Cette anémie est secondaire aux hématémèses fréquentes.

Tous ces symptômes distinguent l'anémie de VON JAKCHS LUZET de la splénomégalie de GAUCHER, celle-ci s'accompagnant d'hépatosplénomégalie, rarement de ganglions, et presque jamais d'hématémèse.

Mais en réalité le diagnostic est parfois embarrassant, les symptômes n'étant pas toujours aussi nets, et une fois de plus, on aura recours à la ponction splénique.

2. *L'anémie pernicieuse* s'accompagne de troubles fonctionnels, qui lui sont propres ; l'examen de sang confirmera le diagnostic.

b) On éliminera facilement :

1° *Les leucémies chroniques* dans leur forme splénique, par l'examen du sang ;

2° *La lymphadénie aleucémique* avec splénomégalie, se présente avant tout comme une hypertrophie ganglionnaire généralisée caractéristique avec formule sanguine normale.

c) On a parfois discuté le diagnostic d'*ictère hémolytique* congénital avec grosse rate, en présence d'une maladie de GAUCHER avec ictère ou pigmentation jaunâtre. L'ictère hémolytique congénital est souvent familial et héréditaire.

C'est un ictère dissocié, léger, avec hépatosplénomégalie, évoluant par poussées. Il s'accompagne d'anémie avec fragilité globulaire. Dans le sang, on trouve des éléments anormaux. Ces derniers symptômes servent à faire le diagnostic.

d) On différenciera facilement un *purpura thrombopénique* d'une maladie de GAUCHER.

Si dans la maladie de GAUCHER, il peut y avoir du purpura et de la thrombopénie, par contre il n'y a pas les signes hématologiques qui se trouvent dans l'autre affection : irrétractibilité du caillot, allongement du temps de saignement avec temps de coagulation normal, et signe du lacet positif ; en outre, le purpura thrombopénique évolue par poussées.

e) Enfin, citons *la polyglobulie* qui, chez l'enfant, ne peut être que symptomatique d'une tuberculose en évolution.

Telles sont les affections du sang avec splénomégalie dont l'allure clinique peut parfois ressembler à celle d'une maladie de GAUCHER de l'enfant.

3° Un chapitre plus complexe est celui des *syndrômes*

splénohépatiques. Les cirrhoses splénohépatiques et les splénohépatomégalies d'origine circulatoire.

a) La cirrhose, à type de *Maladie de Banti* prend parfois une allure semblable à celle d'une Maladie de GAUCHER. Le syndrome de BANTI, ni congénital, ni familial, se voit chez les enfants ayant au moins 10 à 12 ans, plus souvent chez les petites filles. On recherchera toujours les antécédents d'hérédosyphilis ; on fera un Wassermann après traitement d'épreuve. On reconnaît trois périodes dans l'évolution du syndrome : Dans une *première phase*, la rate s'hypertrophie, alors que le foie reste normal. La rate n'atteint jamais le volume de la splénomégalie de GAUCHER. *Plus tard*, le foie s'hypertrophie à son tour et l'ictère apparaît avec des troubles sanguins : hémorragies, (surtout des hématémèses), avec anémie et leucopénie.

Enfin, dans une *troisième période*, la Maladie de BANTI est une cirrhose atrophique avec ascite et troubles digestifs. L'anémie et la splénomégalie persistent.

L'évolution totale est d'une dizaine d'années généralement.

M. le Docteur GRENET nous a fait l'honneur de nous prêter l'observation d'un enfant qu'il a suivi en ville, et que voici :

« 1931, octobre. S. D. vu à l'âge de 5 ans et 8 mois ; antécédents héréditaires : père traité pour syphilis, bien avant son mariage. Antécédents personnels : né à terme, pesant 2.350 gr., accouchement laborieux ; allaitement artificiel ; accroissement normal jusqu'à 8 mois. A partir de 8 mois, ralentissement de la croissance ; premiers pas à 11 mois ; à 2 ans et 8 mois, fièvre pendant deux jours, puis hémorragie gastro-intestinale (vomissements de sang noir le premier jour, rouge le deuxième jour) et ascite.

En juillet 1929 : petit vomissement de sang rouge. Depuis cette date, rien d'anormal. L'enfant reçoit deux séries de dix piqûres en janvier 1931.

Le 1^{er} août 1931, après une nuit agitée, l'enfant est pris de vomissements sanglants, à quatre reprises.

En octobre 1931, l'enfant pèse 12 kg. 900 et mesure 1 m. 003. La rate est palpable, débordant de trois travers

de doigt le rebord costal ; le foie est légèrement débordant, l'enfant a un front olympien. A l'examen du sang, le Wasserman est négatif. G. R. : 4.440.000 ; H. B. : 80 % ; G. B. : 9.200 (polynucléaires : neutrophiles : 57 ; éosinophiles : 9 ; lymphocytes : 26 ; grands mononucléaires : 8).

L'examen radiologique du tube digestif est négatif.

Le 21 novembre 1931, on examine de nouveau l'enfant, et on ne trouve rien de plus.

Le 28 janvier 1932 : la rate est palpable et percutable sur 10 cm. L'enfant pèse 13.200 gr. et mesure 1 m. 014.

Le 24 mars 1932, l'enfant a reçu sept séances de radiothérapie-splénique. L'état général est très amélioré : il mesure 1 m. 022 et pèse 14 kgs. Le foie ne débord pas les fausses-côtes. La rate débord le rebord costal ; la hauteur totale de la matité est de 6 cm. 5.

Le 22 juin 1932, à la suite d'une petite purgation, il est pris de moelena et d'épistaxis. La rate est percutable et palpable, sur 5 cm. Le signe du lacet est négatif.

Le 26 octobre 1932, nous le revoyons. Il a eu une chute vers le 25 juin, provoquant une épistaxis déglutie et des vomissements noirâtres ; depuis cette date, il est fatigué et vomit facilement, jusqu'au 15 août.

Le 30 novembre 1932, nous revoyons l'enfant qui, dans la nuit du 14 au 15 novembre, a été brusquement pris d'un vomissement sanglant (sang rouge et sang noir). L'enfant, depuis deux mois, est nerveux et a un teint jaunâtre. Pendant trois jours, il a eu du moelena. Actuellement, il va mieux, il pèse 14 kgs 500, mesure 1 m. 07 ; la rate est palpable, percutable, sur 6 cm. 1/2.

On trouve un foie dur et une légère ascite.

En décembre 1932, la radiothérapie splénique est reprise ; après deux séances, l'enfant est pris d'une hémorragie intestinale ; on interrompt le traitement. Deux grosses hématémèses se sont encore produites en avril. On décide, au mois de mai, d'intervenir pour splénectomie (les parents avaient refusé l'intervention jusque-là). Mais des hémorragies graves se produisent : on transfuse l'enfant : il y a une amélioration apparente.

Le 14 mai 1933, une nouvelle hémorragie se produit, suivie de syncope mortelle avant qu'on n'ait pu intervenir.

MM. MARFAN et GRENET avaient fait le diagnostic probable de maladie de BANTI ; la splénectomie seule aurait pu confirmer le diagnostic. On voit que le diagnostic aurait pu être discuté et que là, encore, l'examen de la rate eût été utile pour donner la certitude au clinicien.

b) *Le syndrome de Hanot* peut également être d'origine hérédo-syphilitique ; il atteint généralement le sexe masculin ; c'est une cirrhose hypertrophique, avec légère splénomégalie et ictère pléiochromique. L'évolution se fait par poussées fébriles au cours desquelles l'ictère augmente, s'accompagne de bilirubinurie, de leucocytose et d'hémorragies abondantes.

La forme splénique isolée est difficile à diagnostiquer ; la ponction splénique est nécessaire dans ce cas.

c) Nous citerons *la cirrhose de Wilson*, qui est une cirrhose hypertrophique avec splénomégalie et troubles psychiques ; le pronostic est sombre à bref délai. Encore une fois la ponction splénique éclaircira le diagnostic.

d) En 1922, GAMNA a décrit une splénomégalie avec hémorragies, troubles digestifs, hépatomégalie secondaire. Dans le sang, on trouve, au début, de la polyglobulie avec leucocytose. Plus tard, à la suite d'hémorragies, il y a de l'anémie avec leucopénie ; parfois, apparaît un léger ictère. L'évolution, longtemps bénigne, chronique, est très améliorée par la splénectomie. Si on n'intervient pas, l'enfant meurt de cachexie ou d'une complication : hémorragie, infection surajoutée. GAMMA a décrit des nodules spléniques qui, pour lui, sont d'origine sidérosique, et qui seraient propres à la maladie qu'il a décrite. Depuis 1922, de nombreuses discussions s'ensuivirent, à ce sujet.

En 1926-27, NANTA, ainsi que MM. WEIL (P.-E.), FLANDRIN et GRÉGOIRE ont attribué l'origine de cette maladie à une mycose. Plus tard, M. OBERLING a retrouvé ces aspects histologiques dans des splénomégalies d'autres natures, et en a fait « une entité histologique ».

Enfin, M. LANGERON nie l'idée de mycose et prend ces nodules pour une dégénérescence du tissu conjonctif avec précipitation sidérosique. Il se rapproche ainsi de l'idée de GAMNA.

e) Il est une cirrhose, la plus fréquente chez l'enfant, que nous devons décrire ici, car elle ressemble à certains cas de maladie de GAUCHER évoluée : c'est la *cirrhose cardio-tuberculeuse de Hutinel*. Nous passons ainsi aux splénomégalias qui sont, en partie, secondaires aux troubles circulatoires. C'est une cirrhose hypertrophique avec splénomégalie, lésions cardiaques (petit cœur de symphyse péricardique) et lésions tuberculeuses. Le diagnostic sera basé sur les lésions cardiaques et tuberculeuses, sur la cuti-réaction et l'évolution.

f) La *cirrhose de Hanot, Gilbert et Fournier* est une cirrhose veineuse hypertrophique avec grosse rate. Les troubles d'hypertension porte sont très marqués. Il est rare que la maladie de GAUCHER ressemble à un tel tableau. Les antécédents serviront pour faire le diagnostic.

Les autres cirrhoses, rares chez l'enfant, ont un aspect différent de la Maladie de GAUCHER.

g) Seule, la *pseudo-cirrhose péricardique* peut y ressembler encore. Les antécédents de rhumatisme ou de bacillose doivent être recherchés soigneusement. Les troubles cardiaques qui pourraient être dûs à une compression au cours de la Maladie de GAUCHER sont différents des lésions péricardiques organisées, dans l'autre cas. Les examens supplémentaires, enfin, éclairciront le diagnostic.

h) Au cours d'une *asystolie*, la rate, par stase cardiaque, est augmentée de volume. L'association des autres symptômes fait rapidement éliminer l'idée d'une Maladie de GAUCHER.

i) Citons ensuite, la *thrombose de la veine porte* qui ne ressemble guère à une maladie de GAUCHER avec son installation brutale d'hémorragies, de splénomégalie et d'ascite.

4° Abordons maintenant les splénomégalias secondaires à un *trouble du métabolisme*.

A un stade avancé, la Maladie de GAUCHER peut donner à l'enfant des troubles de compression diffuse avec atteinte de l'état général.

a) Dans ces cas, le diagnostic de *Maladie amyloïde* peut se poser.

Cependant les antécédents de suppuration chronique, les gros troubles digestifs (diarrhée abondante), la polyurie avec albuminurie massive, les œdèmes avec cachexie rapide, constituent une symptomatologie qui, ajoutée à l'hépatosplénomégalie, est typique de l'amylose.

b) Il est plus malaisé de différencier la maladie de GAUCHER des autres *xanthoses* : la Maladie de NIEMANN PICK, soit isolée, soit associée à l'idiotie amaurotique de TAY SACHS ou à un syndrome de SCHULLER CHRISTIAN.

1. Le diagnostic de *Maladie de Niemann Pick* ne se pose que pour les enfants, au-dessous de 2 ans. Cette xanthose souvent familiale, parfois congénitale, atteint surtout les petites filles juives (Polonaises).

Au début, on remarque chez l'enfant une apathie progressive. Secondairement, la rate et le foie augmentent parallèlement de volume, contrairement à ce qui se passe au cours de la Maladie de GAUCHER (le foie s'hypertrophie bien plus tard). L'enfant ne prospère plus, il est pâle, pigmenté au niveau des régions découvertes. Les ganglions s'hypertrophient légèrement. Contrairement à la Maladie de GAUCHER la fièvre est irrégulière. La mort survient à la fin de la première année, dans la cachexie, à moins qu'une infection intercurrente ait emporté l'enfant auparavant. Dans le sang on trouve une légère anémie avec leucopénie et hypercholestérolémie, alors que dans la Maladie de GAUCHER, le taux de cholestérol, dans le sang, est normal ou diminué. Dans le protoplasme des mononucléaires au cours de la Maladie de NIEMANN PICK, on voit des vacuoles donnant les réactions colorantes des graisses.

En résumé, la Maladie de NIEMANN PICK est une hépatosplénomégalie avec hypertrophie ganglionnaire et hypotonie musculaire, apathie, troubles psychiques, chez un enfant, avant 2 ans.

Enfin, l'existence de phosphatides (lécithine) trouvées après ponction splénique, confirme le diagnostic.

2. La maladie de NIEMANN PICK peut s'associer à l'idiotie amaurotique de Tay Sachs. D'autres symptômes s'ajoutent :

Arrêt de développement intellectuel, troubles moteurs et oculaires : amaurose progressive et coloration grisâtre de la région maculaire rétinienne avec tache rouge cerise.

3. Quant à la *Maladie de Schuller Christian* avec hépatosplénomégalie (GRIFFITH), elle est caractérisée par un diabète insipide avec exophtalmie et ostéoporose lacunaire.

C'est une xanthose due à la présence, dans le système réticulo-endothélial, de cellules lipophagiques, contenant du cholestérol.

Actuellement, M. le Professeur DEBRÉ suit un cas de diabète insipide avec hépatosplénomégalie.

Pour différencier ces xanthoses, on est obligé d'avoir recours à la ponction splénique.

5° Dans un dernier chapitre, nous passerons en revue les *tumeurs primitives* et *secondaires* de la *rate*, qui, parfois, peuvent ressembler à la forme splénique pure de Maladie de GAUCHER.

1. *Les tumeurs primitives* sont inconnues chez l'enfant.

2. *Les tumeurs secondaires* de la *rate* : kyste hydatique, abcès, s'élimineront facilement.

a) *Le kyste hydatique de la rate* est secondaire à un kyste hydatique du foie, le plus souvent ; les antécédents, les autres symptômes, les signes biologiques (réaction de WEINBERG et intradermo-réaction de CASONI) suffiront pour faire le diagnostic.

b) *Les abcès chroniques de la rate* sont secondaires à une infection (typhoïde ou para-typhoïde...) que l'on recherchera ; l'examen du sang montre de la leucocytose ; ces abcès sont douloureux et s'accompagnent de poussées fébriles.

2° *Formes osseuses*

Les formes de Maladie de GAUCHER à début osseux sont parfois difficiles à diagnostiquer.

1. *Le rhumatisme articulaire aigu* y ressemble parfois, mais l'évolution et au besoin l'épreuve du traitement, montrent rapidement l'erreur de diagnostic.

2. La Maladie de GAUCHER peut ressembler dans certains cas exceptionnels de formes osseuses, à une *ostéomyélite aiguë* : le cas est rare, mais s'est présenté ; dans ce cas, le diagnostic a été fait à l'intervention.

3. La *tuberculose osseuse*, dans le cas de *localisation vertébrale* de Maladie de GAUCHER, peut lui ressembler ; le diagnostic de mal de Pott se fait à la radiographie : les disques intervertébraux étant toujours intacts au cours de la Maladie de GAUCHER.

b) La *coxalgie* peut également ressembler parfois à la coxavara donnée par certaines formes de Maladie de GAUCHER.

4. L'*ostéochondrite de Perthes et Waldenston* peut ressembler à l'atteinte de l'épiphyse proximale par la Maladie de GAUCHER.

5. Les *fractures spontanées* constituent parfois le premier signe d'une atteinte gauchérienne : à l'examen radiologique de l'os, on trouve des signes typiques : aires de condensation osseuse, alternant avec des aires de décalcification ; on fera des radiographies des autres os, on trouvera une splénomégalie ; c'est ainsi, sur l'ensemble des signes qu'on pourra se baser pour faire le diagnostic.

3° *Formes nerveuses*

Les formes nerveuses de Maladie de GAUCHER, propres au nourrisson sont parfois difficile à diagnostiquer.

Au début, lorsque les symptômes nerveux sont peu marqués, le diagnostic est celui des hépato-splénomégalias du nourrisson.

Plus tard, les signes nerveux s'accroissant, la maladie de GAUCHER peut ressembler, soit à l'idiotie amaurotique de TAY SACHS, soit à la Maladie de NIEMANN PICK.

1. L'*idiotie amaurotique de Tay Sachs* donne une phase d'hypotonie suivie d'une période de rigidité musculaire, avec abolition des fonctions psychiques ; l'examen du fond d'œil montre la tache rouge cerise typique dans la région maculaire ; en outre, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

2. Quant à la *Maladie de Niemann Pick*, elle donne des troubles nerveux qui lui sont propres : marasme progressif, déchéance psychique, avec immobilité. Les troubles nerveux sont beaucoup moins nets que dans la Maladie de GAUCHER. Le diagnostic est plus difficile dans les cas d'association de Maladie de NIEMANN PICK et d'idiotie amaurotique, car les troubles nerveux de ce dernier syndrome s'ajoutent à l'hépto-splénomégalie du premier, et la ressemblance avec la Maladie de GAUCHER est fréquente. Ce sera la ponction splénique et l'examen du fond d'œil qui lèveront les doutes.

3. Enfin on éliminera le diagnostic de *dégénérescence hépto-lenticulaire* ou *Maladie de Wilson* par la ponction splénique.

CHAPITRE VI

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic de la Maladie de GAUCHER est sombre, surtout *chez le nourrisson* ; en effet, l'évolution se fait rapidement vers la mort, chez le nourrisson, soit par anémie, soit par infection aiguë surajoutée.

Chez le grand enfant, l'évolution est longue ; la durée peut même se prolonger vingt à trente ans, à moins qu'une complication : infection, hémorragie, anémie, n'emporte le malade.

Actuellement, on ne connaît qu'une thérapeutique insuffisante, palliative, non curative. La cause de la Maladie de GAUCHER étant encore obscure, on ignore comment la traiter.

1. La seule thérapeutique à suivre est la *splénectomie*, car elle peut prolonger l'évolution. PICOU et RAMOND, en 1895, furent les premiers à la pratiquer.

Quels sont les cas où la splénectomie est indiquée :

— *Chez le nourrisson*, l'évolution étant très rapide vers la mort, l'intervention retarde cette issue fatale.

— *Chez le grand enfant*, la splénectomie est indiquée :

a) Lorsque la rate par son volume excessif devient une gêne, une cause de troubles fonctionnels, de compression : douleurs, troubles cardio-vasculaires, respiratoires, rénaux ;

b) Lorsque le syndrome sanguin l'implique, si les hémorragies se répètent, anémiant le malade.

Après la splénectomie, si l'intervention a été bien sup-

portée par le malade (il y a eu, en effet, quelques cas de mort post-opératoire), les troubles dûs à la compression, les hémorragies cessent ; l'anémie et la leucopénie rétro-cèdent. Mais, le foie continue à s'hypertrophier, les altérations osseuses peuvent augmenter, parfois elles n'apparaissent qu'après l'intervention.

2. *Les traitements médicaux* ont été en vain essayés.

a) *Le traitement anti-syphilitique* n'a donné aucun résultat.

b) *Les médications hémopoïétiques* n'ont donné aucune satisfaction, ni l'arsenic, ni le fer, ni le calcium, ni les transfusions.

c) *L'hépatothérapie* a été vantée par certains, ayant réussi à diminuer l'anémie.

d) *La radiothérapie splénique* a été déconseillée ; pour certains auteurs, elle peut provoquer des hémorragies, des douleurs, de la fatigue, et augmenter l'anémie. Si la radiothérapie splénique n'a pas guéri notre malade, en tous cas, elle n'a causé chez elle, aucune complication.

e) Nous avons essayé de faire suivre à notre malade *un régime alimentaire* avec suppression des lipoides et nous n'avons obtenu aucune amélioration.

f) En cas de lésions osseuses : fracture, gibbosité, il faut immobiliser l'enfant *en appareil plâtré*.

Bref, si la splénectomie est le seul traitement actuellement actif, elle est nécessaire, palliative, mais n'empêche pas la maladie de progresser, ralentissant seulement son évolution qui, en quelques années, aboutira à la mort.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

Nous rapportons, dans ce travail, *une observation* de Maladie de GAUCHER dans l'enfance. En la rapprochant des autres cas publiés, quelques faits nouveaux sont apparus :

A. — ACQUISITIONS CLINIQUES.

A côté des types habituels, il existe une « *forme cardio-rénale* » de Maladie de GAUCHER :

1. Les *symptômes rénaux et cardiaques* occupent le premier plan :

- Œdèmes généralisés, oligurie, hématurie, albuminurie et rétention azotée.
- Syndrome d'anasarque, dyspnée, tachycardie, extrasystoles.

Il s'y joint un *syndrome hémorragique* :

- Hématuries, purpura, anémie, syndrome de dyscrasie sanguine.

2. *Diagnostic* : Le diagnostic est difficile malgré la splénomégalie, et la ponction splénique est nécessaire, car elle révèle la présence des cellules type GAUCHER.

3. *Le pronostic* est sombre dans tous les cas. La durée de la Maladie varie avec l'âge. *Chez le nourrisson*, le pronostic est sombre à bref délai ; la durée maxima est de 6 mois, parfois l'évolution est foudroyante.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

Chez le grand enfant, l'évolution est plus lente, se fait par poussées : le foie s'hypertrophie ; une atteinte osseuse peut survenir (les os ne sont jamais atteints chez le nourrisson qui, seul, présente par contre, des troubles nerveux).

Mais l'état général se maintient bon pendant quatre à cinq ans, parfois même pendant vingt à trente ans (forme prolongée), à moins qu'une infection surajoutée n'emporte l'enfant.

B. — ACQUISITIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

Les cellules de GAUCHER peuvent prendre deux dispositions différentes selon leur topographie ; on a décrit :

- Une forme *nodulaire*, évoluée, qui se voit quelquefois chez le grand enfant, plus souvent chez l'adulte ;
- Une forme *diffuse* : propre aux nourrissons, au petit enfant. Or, dans notre observation, tandis que dans la rate on note une disposition nodulaire des cellules GAUCHER (fait rare à cet âge), dans les ganglions, on trouve une atteinte diffuse, prouvant que les ganglions ont été pris plus tard que la rate ; les cellules de GAUCHER — grandes cellules spumeuses, uni ou multinucléées — sont typiques dans la rate et les ganglions de notre malade.

Actuellement, on admet la formation autochtone des cellules de GAUCHER dans le tissu réticulo-endothélial (quel que soit l'organe) ; on nie toute métastase.

C. — ACQUISITIONS CHIMIQUES.

Jusqu'ici, la substance de surcharge était un galactolipide, « la cérasine », étudiée par EPSTEIN.

Or, M. LARDÉ, interne en pharmacie à l'Hôpital Trousseau, a trouvé dans la rate de notre malade un corps complexe, voisin du groupe des galactolipides, mais en différant par la nature du glucide.

D. — ETIOPATHOGÉNIE.

On fait de la Maladie de GAUCHER dans l'enfance, une affection souvent congénitale, familiale, mais l'étiopathogénie reste obscure. Dans le cas de notre malade, on n'a trouvé ni tuberculose, ni syphilis, ni infection parasite, ni parasite. On conclut à la possibilité, soit :

- a) *D'un trouble humoral* (théorie humorale primitive);
- b) *D'un trouble de néoformation* (théorie cellulaire primitive).

E. — THÉRAPEUTIQUE.

Les connaissances étiopathogéniques et chimiques de cette affection étant restreintes, le traitement reste insuffisant. La *splénectomie* est palliative mais nécessaire, prolongeant l'évolution, supprimant les troubles secondaires à l'atteinte splénique. Après l'intervention, la maladie progresse par poussées : le foie s'hypertrophie, les atteintes osseuses sont fréquentes. Les essais de traitement par les régimes, la radiothérapie, n'ont donné aucun résultat satisfaisant.

Vu : Le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : Le Président de Thèse,

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

TABLEAU DES OBSERVATIONS PRINCIPALES DE MA

AUTEURS	Sexe	Age		Famille	Rate	Fole	Os	Hém
		Début	1 ^{er} Examen					
Gaucher (1882)		7 ans	30 ans		++	+		Ep
Collier (1895)		2 ans	6 ans	Sœur : rate >	++	+		Ep
Picou et Ramond (1896)		4 ans	32 ans		++			Mén
Bovard (1900)	(1)	3 ans	18 ans	Sœur (cas no 2)	++			Ep
— (2)	(2)	3 ans	5 ans	Sœur (cas no 1)	+		+	Epistaxis
Brill, Mandelbaum et Libmann (1904)		14 ans	30 ans	4 sœurs et frères	++			Epistaxis
Schlagenhauser (1907)		5 ans	43 ans	Sœur rate >	++			Epistaxis
Dejong et Van Heukelom (1910)	(1)	5 ans 1/2	5 ans 1/2	Sœur (cas no 2)	++			
— (2)	(2)	7 ans	13 ans	Frère et 3 sœurs	++			Gingiv
— (3)	(3)			Frère des précédents	++			Ep
Mandelbaum (1912)		3 ans	4 ans	Sœur : rate >	++			Ep
Knox (M.) et Wahl (1912)	(1)	9 mois	5 mois	Sœur (cas no 2)	++			
— (2)	(2)		5 mois	Sœur (cas no 1)	++			
Reuben (1912)		4 ans	4 ans		++			Ep
Downes (1913)		15 ans	28 ans		++		+	
Wilson (1913)		12 ans	27 ans		++			
Stevenson (1913)		13 ans	22 ans		++			
Erdmann et Moorhead (1914)	(1)		1 an	Sœur : rate >	++			
— (2)	(2)		1 an	Frère : n° 1	++			
Hermann (1914)		4 ans	7 ans	Sœur : rate >	++			Epistaxis
Niemann (1914)		9 mois	17 mois		++			
Roth et Bernstein (1911)		4 ans	14 1/2	Sœur : P. splénoectomie	++			Hém
Bernstein (1915)		6 ans	7 ans	Sœur de la précédente	++			
Evans (1916)		2 ans	4 ans		++			Ep
Veeder et Clopton (1917)		4 ans	4 ans 1/2		++			Pu
Reuben (1918)		6 mois	2 ans	Sœur	++			
Carr et Moorhead (1919)		9 ans	46 ans		++		+	
Mandelbaum (1919)		6 ans	41 ans		++			Hém
Guyot (1920)		5 ans	43 ans		++			
Kraus (1920)		8 mois	1 an		++			
Foot and Ladd (mai 1921)			8 ans		++			
Gerstl et Kraus (1921)		< 6 mois	7 mois		++			
Rusca (1921)		6 mois	11 mois		+			
Kohn (1921)			8 mois		+			
Pick et Nauwerck (1922)								
Reber (1923)	(1)	6 mois	6 mois	+ Sœur +	++			
— (2)	(2)	5 mois	6 mois	+ Sœur du précédent	++			
Harvier et Lebée (1923)								
Howland and Rich (1924)		13 ans	20 ans	Sœur : rate >	+		+ Porc.	
Addison et Pritchard (1923-24)			5 ans		++			
Reuben (1924)	(1)		6 mois		++		++	
— (2)	(2)		15 ans	1 sœur et 1 frère	++			
— (3)	(3)		4 ans	Sœur du n° 1	++			
— (4)	(4)		9 ans	Frère des deux précéd.	++			
Wangh et Mc Intosh (1924)			5 ans		++			
Moscowitch (1924)			15 ans	Frère : rate >	++		++	Purpu
De Castro Freire et Quintela (1926)			8 ans		++			
Oberling et Woringer (1927) Famille (1)		5 mois		+	++			
— (2)	(2)	5 mois		+ Sœur de I	++			
— (3)	(3)	6 semaines		+ Id.	++			
— (4)	(4)	1 mois		+ Frère de I	++			
Graham et Blackcock (1927)		5 observations						
Weltmann (1927)		6 ans 1/2	12 ans	Sœur pigmentée	++		+	Hémor
Von Mueller (1927)			3 ans		++		++	Hém
Klercker et Junghagen (1927)			3 ans		++		++	
Arvid Lindan (1928)		1 semaine	31 ans		++		+	
Milch et Pomeranz (1929)		5 ans	17 mois		++		+	
Hoffmann et Markler (1929)					++		6 cas	
Weit, Rosenthal, Oppenheimer		8 cas			++			
Dienst et Hamperl (1929)		2 mois	3 mois	+	++			
Stransky (1930)		4 mois	5 mois	+	++			
Moncrieff (1930)		10 sem.	10 sem.		++			
K. Kato (1931)	(1)		3 ans	+	++		++	Epist Pô
— (2)	(2)		2 ans	+ (Frère de la préc.)	++		++	Ep
— (3)	(3)		15 mois	+ (Sœur du précéd.)	++			Epist.
Myers (B.) (1931)			2 a. 9 m.		++			Ponction
G. Di Guglielmo (1931)		15 mois	16 mois		++			Ep
De Lange (C.) (1931)	(1)		5 ans	+	++			
— (2)	(2)				++			
Meyer (R.) (1931)		7 semaines	6 mois		++			Purpura
Abraham (A.) (1932)			4 ans 1/2		++			Ep
Warter (1932)		4 ans	27 ans		++			
Pittaluga et Rof (1932)	(1)	12 mois	20 mois	Sœur (morte gr. abd.)	++		+	Ep
— (2)	(2)		11 ans	Frère : rate >	++		Ponction	
— (3)	(3)		6 ans	Frère du précédent	++		+	
Anderson (1933)			33 ans	« Héréditaire » famil.	++			
Woringer (1934)		1 ^{re} sem.	4 mois	+ observations Oberling-Woringer	++			
Observation personnelle (1934)		1 an	9 ans	1927. 4 frères et sœurs. Frère : choréïdite	++		+++	Ecchymos

GAUCHER DANS L'ENFANCE DEPUIS 1882 JUSQU'A 1934

eau	Œil Épaississement conjonctive	Ganglions	Syst. nerv.	Sang			Ponction splénique	Splénectomie	Mort Age et Causes	Autopsie	Poids de la rate	Poids du foie
				Hb.	G. R.	G. B.						
+					2.281.000	36.060			30 ans Tubercul. pulm. intest. A 6 ans. Bronchopneu. A 32 ans	+		3.500
+					1.300.000	20.000		+		+	2.070	
+, nez				70 0/0	2.880.000	4.000		+	A 13 ans après inter.	+	6.000	2.380
matre				45 0/0	5000.000	4.000		+	A 30 ans de cachex.		5.280	4.800
+				65 0/0	4.700.000	13.000		+	A 43 ans. Tub. pulmon.		3.510	3.000
une				65 0/0	Anémie légère 478.2000	3.800		+	A 12 ans		1.850	
+				35 0/0	Légère anémie 2.208.000	5.000		+	A 4 ans 1/2 apr. interv.		490	
jaunât				60 0/0	4.400.000	2.540		+	A 11 mois. Cachexie.		860	415
signifiées				65 0/0	3.024.000	11.240		+	A 15 mois. Cachexie.	+	100	420
+				35 0/0	2.208.000	5.000		+	A 28 ans		490	730
				80 0/0	3.310.000	1.400		+	A 27 ans		1.813	
				62 0/0	5.200.000	4.800		+	A 8 ans 1/2. Pneumonie		430	
face				70 0/0	3.912.000	4.600		+	A 17 mois	+		
ce +					2.956.000	14.000		+	Cachexie		1.320	
ce +				45 0/0	B. W. positif Formule norm?	5.000		+		+	350	600
				55 0/0	3.780.000	4.400		+				
				55 0/0	3.500.000	4.500		+				
					Normal				Pneumonie	+	70	240
				90 0/0	5.800.000	6.600		+	A 12 mois Bronchopneum		305	
					Anémie				A 12 mois	+	237	390
									A 9 mois. Pneumonie.	+		
									A 1 an, cach	+		
									Bronchopneu.	+		
									A 8 mois	+		
									A 7 mois	+		
									Cachectique			
					Normal			+	A 12 ans			
					Anémie	<	Ponct. Os	+				
ictère				68 0/0	3.440.000	6.200		+	A 8 ans. Bronchopneu.			
				75 0/0	4.344.000	7.000			Mort après intervention		490 g.	
+				85 0/0	2.208.000	5.000		+			345	
+				33 0/0	1.600.000	6.900		+			1.200	
					Anémie	<		+				
					Anémie				A 1 an	+		
					Anémie				A 1 mois 2 j			
					Normal				Péritonite			
					Anémie	2.650		+			1.100	
								+			1.332	
				39 0/0	4.000.000	31.000		+	Bronchopneu.			
					Anémie			+	Bronchopneu.			
					Anémie			+	Bronchopneu.			
					B.-W.	(1 seul fois) Normal		+	Cachexie a 4 mois	+	50	Normal
								+	A 7 ans			
								+	A 6 ans			
								+	2 ans, broncho			
				19 0/0	1.350.000	2.200		+	Mort rapide		1.300	
				Cellules	de Gaucher	Anémie		+				
				75 0/0	3.780.000	7.900						
				62 0/0	3.000.000	9.400		+	Mort à 8 mois 1/2			
				60 0/0		4.400		+				
				45 0/0	4.400.000	2.200		+	Mort à 30 ans. Cachexie			
					3.600.000	9.200		+				
				65 0/0	4.000.000	4.300		+	Mort après l'intervent.			
								+	Mort à 7 mois			
								+	1/2 Cachexie			
				80 0/0	3.440.000	5.600		+			1.500	

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAMS (A.). — « *Gauchers disease* » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, t. 25, p. 789, avril 1932).
- ABRICOSOFF (A.) et HERZENBERG. — « *Zur frage der angeborenen Lipidstoffwechselanomalien* » (*Virchows Archiv*, vol. 274, 1929).
- ADDISON (O.-L.) et PRITCHARD (H.). — « *Specimen of the spleen from a case of Gaucher's splenomegaly* » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, t. 27, 1923-1924, Section Stud. Dis. Child, p. 19-21).
- AIELLO (G.). — « *Ueber die chemie der Normal. und Gauchermilz* » (*Biochem Zeitschr*, t. 124, p. 228, 1921).
- AIELLO (G.). — « *Ricerche sulla milza in rapporto colla malattia di Gaucher* » (*Arch. di patol e clin. med. Bologna*, juin 1922, p. 411-420).
- ANDERSON. — « *Hereditary Gaucher's disease* » (*Journ. of am. Med. Ass.*, 23 septembre 1933, p. 979).
- ANITSCHKOW. — « *Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark* » (*Beiträge Z. Pathol. Anat. u. z. Allgem. Pathol.*, vol. 57, p. 201, 1914).
- ANITSCHKOW. — « *Die pathologischen veränderungen unserer organe bei experimentelle cholesterin wergettung* » (*Deutsch med. Wchnsch.*, vol 39. p. 71, 1913).
- ANTONOW (A.). — « *Zur pathologischen Anatomie der Gaucher-krankheit* » (*Frankfurt. Zeitschr f. Pathol.*, vol. 41, p. 26-44, 1931).
- APERT (E.). — « *La Maladie de Gaucher (splénomégalie primitive familiale). Ses diverses variétés et particulièrement ses variétés précoces.* » (*Bulletin Médical*, n° 1, p. 9, janvier 1927).
- ASCHOFF (L.). — « *Das reticulo endotheliale system* » (*Ergebn. d. inner Med. u. Kinderheilk*, vol. 26, p. 1, 1924).
- ASCHOFF (L.) et KIYONO. — « *Zur frage der grossen mononucleären* » (*Folio haemat*, vol. 15, p. 383).
- AUBERTIN (Ch.). — « *Le diagnostic des anémies spléniques* » (*Presse Médicale*, 1925, p. 826-829).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- AUBERTIN (Ch.). — « Conséquences physiologiques de la splénectomie » (*Journal Med. français*, p. 225, 1926).
- BABES (A.). — « Les lésions de la rate semblables à celles de la Maladie de Gaucher, obtenues par les injections de goudron, chez le lapin » (*Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du Cancer*, vol. 18, p. 718-722, nov. 1929).
- BABES (V.), AUREL et BABES (A.). — « Un cas de Maladie de Gaucher avec grandes cellules éosinophiles » (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 575).
- BABES (A.). — « *Gaucherähnliche milzveränderungen bei Teerpinselungen der Kaninchenhaut.* » (*Virch. Arch.*, vol. 272, p. 411-417, 1929).
- BANG. — « *Bantis sygdom (form Gaucher) xanthoma universale* » (*Forhandl. Dan. Med. Selsk.*, p. 64, 1922).
- BARAT (J.). — « *Zur histopathologie der grosszelligen splenomegalie, typus Gaucher.* » (*Folia haemat.*, vol. 26, p. 203-210, 1920-1921).
- BARCHASCH (P.-A.) et GURIN (B.-J.). — « *Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher* » (*Folia haemat.*, vol. 45, p. 43, août 1931).
- BERNSTEIN (E.-P.). — « *Gaucher splenomegaly diagnosed by spleen puncture before operation* » (*Journ. of the Amer. Med. Ass.*, vol. 64, 3 juin 1915, p. 1907).
- BEUMER (H.). — « *Zur chemie der Gauchersubstanz* » (*Klinisch Woch.*, p. 758, 15 avril 1928).
- BLOOM (W.). — « *Splenomegaly (type Gaucher) and lipoid-histiocytosis (type Niemann)* » (*American Jour. of Pathol.*, 1925, vol. 1, p. 595-626).
- BLOOM (W.) et KERN (R.). — « *Spleens form Gaucher's disease and lipoid-histiocytosis* » (*Arch. inter. Med.*, vol. 39, p. 456, mars 1927).
- BONNEL (F.-J.-B.). — « La maladie de Gaucher. A propos du 4^e cas d'endothéliome de la rate publié en France » (*Bull. de l'Ass. franç. pour l'étude du Cancer*, vol. 18, p. 521, juillet 1929).
- BONTA (M.-B.). — « *Splenectomy in Gauchers disease; report of a case* » (*Proc. staff. Mect. Mayo clin.*, vol. 4, p. 262, 4 septembre 1929).
- BONTA (M.-B.). — « *Splenectomy in Gauchers disease* » (*Arch. Surg.*, vol. 21, p. 851, novembre 1930).
- BOVAIRD. — « *Primary splenomegaly. Endothelial hyperplasia of the spleen two cases in children; autopsy and morphological examination in one* » (*Amer. Journ. of Med. Sciences*, vol. 120, p. 377, 1900).
- BOYZOLO (Micheli). — « *Splénomégalie primitive* » (Turin, 1910).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- BRILL (N.). — « *Primary splenomegaly with a report of the cases occurring in one family* » (*Amer. Journ. of Med. Sciences*, vol. 121, p. 377, 1901).
- BRILL (N.). — « *Primary splenomegaly Gaucher type* » (*Ibid.*, vol. 129, p. 491, 1905).
- BRILL (N.), MANDLEBAUM. — « *Un cas de splénomégalie primitive avec envahissement des organes hématopoiétiques* » (*Proc. New-York Patho. Soc.*, vol. 4, p. 143, 1904).
- BRILL (N.), MANDLEBAUM et LIBMANN. — « *Primary splenomegaly of the Gaucher type. A report of the second of four cases occurring in a single generation of one family* » (*Am. J. of Med. Sc.*, v. 137, p. 849, 1909, et vol. 129, p. 491, 1905).
- BRILL et MANDLEBAUM. — « *Larg-cell splenomegaly (Gauchers disease) a clinical and pathological study* » (*ibid.*, vol. 146, p. 863, 1913).
- BRUNNER (H.). — « *Ueber das vorkommen von Gaucherzellen im Felsenbeine nebst Bemerkungen zur kausalen Genese der otosklerose* » (*Zeitschr F. Hals, Nasen und Ohrenk*, vol. 22, p. 60-74, 16 juin 1928).
- BRUCE. — « *A case of large cell splenomegaly (Gauchers type)* » (*T. R. am Surg. A.*, t. 38, p. 288, 1915).
- BYCHOWSKI. — « *Zur Kasuistik der heredofamiliären splenomegalie* » (*Wien Klin. Woch.*, n° 44, p. 1519, 2 novembre 1911).
- CARLING, CARLILL et PULVERTAFT. — « *Splenectomy in Gaucher's disease with hemoglobinuria (case)* » (*Proc. Roy. Sc. Med.*, t. 26, p. 361, février 1933).
- CAROLI. — *Paris Médical* : « *La pathologie de la rate en 1933* », page 429, 20 mai 1933.
- CARR (J.) et MOORHEAD (L.). — « *Report of a case Gaucher type of spleen* » (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 4 janvier 1919).
- CASCELLI (G.). — « *Il mabo di Gaucher (endotheliana primitivo della milza)* » (*Morgagni Milano*, 1925, p. 417-421), résumé dans le *Zenitbl f. Chirurgie*, 1925, p. 2390.
- DE CASTRO FREIRE (I.) et QUINTELA (L.-F.). — « *Un case de doença de Gaucher* » (Lisbonne, 1926), cité par Di Guglielmo (*Haematologica*). Résumé dans « *Arch. med. enfants* ».
- CHANDLER POOT. — « *Relation d'un cas de splénomégalie de Gaucher* » (*Americ. Journ. of dis. of child.*, mai 1921). Résumé dans les *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1922, p. 253.
- CHEVALLIER (P.). — « *Splénomégalies primitives chroniques* » (voir leucémiques) (*Concours médical*, 2, XII, 1928).
- CHEVALLIER (P.). — *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, 10, VII, 1928.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- COLLIER (W.-A.). — « A case of enlarged spleen in a child aged six » (*Trans. of the Pathol. Soc. of London*, vol. 46, p. 148, 1895).
- COMBY. — « La maladie de Gaucher chez les enfants » (*Arch. de Méd. des enfants*, 1916).
- CORNIL. — *Bull. et Mém. de la Société Anat. de Paris*, 1895, p. 533.
- CUSHING (E.-L.) et STOUT (A.-P.). — « Gauchers' disease » (*Arch. of Surg.*, vol. 12, p. 539, février 1926).
- DAVIDSOHN (L.-W.). — « Ein Fall von Splenektomie bei der sogenannten Gaucherschen Krankheit » (*Arch. f. Klin. Chir.*, vol. 150, p. 537-547, 1928).
- DE JONG (R.) et VAN HEUKELOM. — « Beitrag zur kenntnis der grosszelingen splenomegalie (F. Gaucher) » (*Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg.*, t. 48, p. 2592, 1910).
- DE LANGE (C.) et SCHIPPERS. — « Overun weining voohomend familianlijden (Woorshijnlijk splenomegalie type Gaucher) » (*Nederl Tijdschr v. Geneesh.*, t. I, p. 890, 1917).
- DE LANGE (C.) et SCHIPPERS. — « Familial splenomegaly. A chemical study » (*Am. J. dis. Children*, vol. XV, p. 249, 1918).
- DE LANGE (C.). — (*Nederl-Tijdschr v. geneesh.*, v. 75, p. 2037). (Résumé trouvé dans *Am. J. of Med. Ass.*, tome A, n° 97, p. 218, 1931 : « Familial splenic anemia (Gaucher's disease) »).
- DIENST (G.). — « Les splénomégalias à cellules lipoidiques du nourrisson ». (*Le Scalpel*, tome 82, p. 225-236, 1929. Résumé dans *le Sang*, p. 443, 1931.)
- DONOVAN (J.). — « Splenectomy in child months of age for Gauchers disease » (*S. Clin. North America*, vol. II, p. 517, juin 1931).
- DORÉ (S.-E.). — « Gauchers disease with cutaneous lesions » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1925-1926, t. 19, Section of Dermatology, p. 50-52). Résumé dans *Le Sang*, 1928, p. 53.
- DOWNES. — « Primary splenomegaly of the Gaucher type ; report of a successful splenectomy » (*Med. Record*, avril 1913, vol. 83, p. 697).
- DOWNNEY (H.). — « Reactions of blood and tissue cells to acid colloidal dyes under experimental conditions » (*Anat. Rec.*, vol. XII, p. 429, 1917).
- DUBRUSKAJA (B) et MELNIKOWA-RASWEDENKOWA (A.). — « Morbus Gaucher in der V. d. S. S. R. » (*Vinch. Arch.*, vol. 217, 1930).
- DUMBADYE (D.). — « Un cas de Maladie de Gaucher » (*Vestnik Rhir.*, vol. 11, p. 177-186, 1927).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- EPPINGER. — « *Die hepato-lienalen Erkrankungen* » (*Enzyklopedie der Klin. Medizin*, Berlin, 1920, p. 516).
- EPSTEIN (E.). — « *Zur chemie der Gaucherscher Krankheit und zur frage der sogenannten Lipöidzellenhyperplasie* » (*Klin Woch*, 1924, p. 2194).
- EPSTEIN (E.). — « *Veber Gaucher Krankheit* » (*Wiener Klin Woch*, 1924, p. 352).
- EPSTEIN (E.). — « *Beitrag zur Chemie der Gaucherschen krankheit* » (*Biochem Zeitschr*, vol. 145, p. 398-414, 1924).
- EPSTEIN (E.). — « *Beitrag zur Pathologie, Chemie und Systematik des Gaucherschen Krankheit* » (*Wicner Klin Woch*, 1924, p. 1179-1181).
- EPSTEIN (E.). — « *Der Gegenwärtige Stand der Lehre von Chemismus der Zellen und Gewelbe in Beziehung zur Pathologie der Allgemeinen Lipöidosen (Gauchersche, Niemann-Picksche Krankheit, etc.)* ». (*Wiener Klin Woch*, 29 août 1931, p. 1601-1607).
- EPSTEIN (E.) et LORENTZ (K.). — « *Die Phosphatid zellverfettung der Milz bei Niemann-Picksher Krankheit verglichen mit der Lipoid-Chemie der Morbus Gaucher und der Schuller-Christianschen Krankheit* » (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, vol. 192, p. 145-170, 1930).
- EPSTEIN (E.) et LORENTZ (K.). — « *Veber den phosphatid und cerebrosidegehalt von Milz und Leber eines Falles von Morbus Gaucher im Säuglingsalter* » (*Virch. Arch.*, vol. 274, p. 295, 1929).
- ERDMANN et MOORHEAD. — « *Splenectomy for splenomegaly (Gaucher type)* ». (*Americ. Journ. of Med. Sciences*, vol. 147, p. 213, 1914).
- EVANS. — *Am J. Physiol.*, vol. 37, p. 243, 1915.
- EVANS (F.-A.). — « *Gaucher splenomegaly in a child* » (*Proc. of the New-York path. soc.*, vol. 16, p. 114, 1916).
- EVANS, REUBEN et LILIENTHAL. — *Cas rapportés in Mandlebaum (Am. Journ. of Med. Sciences*, mars 1919).
- EWING. — « *Neoplastie Diseases* » (*Philadelphia W. B. Saunders Company*, p. 313, 1922).
- FAHR (T.) et STAMM (C.). — « *Kurzer Beitrag zur Frage der Splenomegalie Typ Gaucher* » (*Monatsschr. f. Kinderh.*, vol. 26, p. 169-174, 1923).
- FARH (T.) et STAMM (C.). — « *Zur frage der sogenannten Lipöidzellen hyperplasie* » (*Klin Woch*, 1924, n° 26, p. 1206).
- FEIERTAG. — « *Zur chemischen familiären Splenomegalie typ Gaucher* » (*Petersburg Med. Woch*, 1913, p. 298).
- FIESSINGER et LEVEUF. — *Annales d'anatomie pathologique*, t. 9, p. 945-954, déc. 1932.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- FISHER (A.-W.). — « *Zur Pathologie und Chirurgie der Gaucherschen Krankheit Indikationen und Erfolgsaussichten der Splenektomie* » (*Beitr. zur klin. Chir.*, vol. 141, p. 290-320, 1927).
- FISCHER (A.-W.). — « *Das Röntgenbild der Knochen besonders des Femur in der Diagnose des Morbus Gaucher* » (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.*, vol. 37, p. 158-164, février 1928).
- FOIX et BOEMANELE. — « *Sarcome primitif de la rate* » (*Arch. med. exper.*, janvier 1912).
- FOOT et LADD. — « *Report of a case of Gaucher's splenomegaly* » (*Amer. Journ. Dis. Child.*, 1921, p. 426-436).
- FREEDMANN (S.-S.). — « *Review of some rare diseases of infancy and Childhood with special references to Gaucher's splenomegaly and Niemann-Pick disease* ». (*Rhode Island, M. J.*, vol. 14, p. 158-161, oct. 1931).
- FRICK (P.) et FRIEDRICH (G.). — « *Morbus Gaucher im frühen Kindesalter* » (*Arch. f. Kinderh.*, vol. 90, p. 1-10, 28 mars 1930).
- GAUCHER. — « *De l'épithélioma primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie* » (Thèse de Paris, 1882).
- G. DI GUGLIELMO. — « *Le lipoidosi generali (morbo di Gaucher, morbo di Niemann Pick, morbo di Schuller Christian)* » (*Bull. d. Soc. Med. Chir. Pavia*, vol. 45, p. 697-708, 1931).
- GELMANN (G.). — « *Gauchers disease (Gauchers splenomegalia)* » (*Polska Gazeta Lekarska*, vol. 10, p. 664-667, 30 août 1931).
- GERBASI. — « *Morbo di Gaucher ; diagnostica in vita mediante la splenopuntura* » (*Medicina Infantile*, Palerme, 11 juin 1933).
- GIRARD. — « *Diagnostic des splénomégalias* » (*Clinique et Laboratoire*, août 1928).
- GERSTE (P.). — « *Rachitischer Zwergwuchs und splenomegalie Gaucher bei einer Frühgeburt* » (*Archiv. f. Kinderheilk.*, vol. 69, p. 357-365, 1921).
- GOETZKY. — « *Splénomégalie familiale* » (*Münch. med. Woch.*, 26 août 1913).
- GOUNELLE (H.). — « *Contribution expérimentale à l'histogénèse de monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial* » (Thèse Strasbourg 1927-1928 avec bibliographie sur le tissu rét. end.)
- GOLDMANN. — « *Nene unters u. chungen ueber die äusserre und immere sekretion des Besunder und kranken organismus in Lichte der vitalen Fabung* » (Tubingen, 1912).
- GRAFE (E.), AUTHES (H.). — « *Gaucher's splenomegaly case* » (*Med. Welt*, vol. 6, p. 663-664, 7 mai 1932).
- GRAHAM et BLACKLOCK. — « *Gauchers disease : Clinical and Pathological study* » (*Arch. Dis. Childhood*, oct. 1927, p. 267-284).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- GRAZIADEI. — « *Splenomegalia familiare tipo Gaucher* » (*Rivista critica di clinica medica*, n° 29, 1910).
- GRÉGOIRE et WEILL (P.-E.). — « Indications opératoires des splénomégalias chroniques primitives » (*Soc. de Chirurgie*, 22 juin 1927).
- GRÉGOIRE et WEILL (P.-E.). — *Pratique Méd. Française*, août 1927.
- GRÉGOIRE et WEILL (P.-E.). — *Presse Médicale*, 27 juillet 1927, tome II, n° 60.
- GRÉGOIRE. — « Indications de la splénectomie » (*Journal Méd. et Chir. pratiques*, 10 juillet 1928, et *Bull. et Mém.*, t. 2, p. 935, 1927).
- GRIVA (L.) et ROTTA (C.). — « Sur un cas de Maladie de Gaucher » (*Haemat.*, vol. 12, fas. 8, 1921).
- GRIVA et ROTTA. — *Le sang, Biologie et Pathologie*, n° 9, tome II, 1932.
- GUIBERT (H.-L.). — « Deux cas de splénomégalie primitive, réticulo-endothéliome typique et Maladie de Gaucher » (*Bull. Ass. Franç. pour l'étude du Cancer*, vol. 19, p. 575-609, juillet 1930).
- GUILLOT (H.-L.). — « Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher (endothéliome primitif de la rate) et de son traitement par la splénectomie » (Thèse Paris, 1923).
- GUYOT. — « Endothéliome de la rate et splénectomie » (29^e Congrès de Chirurgie, 1920).
- HAMPERL (H.). — « *Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter* » (*Virch. Arch.*, vol. 271, p. 147-163, 1929).
- HARA et GUIDO (F.). — *California and West Med.*, vol. 25, p. 215, 1926. Cas rapporté par REISS et KATO.
- HARPER. — « *Splenomegaly of Gaucher type. Splenectomy* » (*Southern Med. Journ. Birmingham*, oct. 1926), cité par FISCHER.
- HARRIS et HERZOG. — *Deutsch schreitch für klin gung* (t. 59, 1901).
- HARVIER et LEBÉE. — « Splénomégalie chronique, familiale du type Gaucher » (*Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, vol. 47, p. 86, 19 janvier 1923).
- HENNINGER. — « *Splenectomy for Gaucher's disease* » (*Arch. f. klin. chir.*, vol. 172, p. 126-132, 1932).
- HENSCHEN (Folke). — « Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher. Discussion. » (Rapp. et c.-r. du 12^e Congrès des Médecins des pays du Nord, août 1925), *Acta medica Scand.*, cité par PICK (*Mediz klinik*, 1927).
- HERCZEL (V.). — « *Ueber eine bisher unbekannte Ursache des Fiebers nach Milzextirpationen* » (*Wiener klin. Woch.*, 1907, fasc. 5, p. 127).

- HERRMANN, ROTH et BERNSTEIN. — « *A case of Gaucher's disease in a boy thirteen years of age. Splenectomy with recovery.* (Arch. of. Ped., vol. 31, p. 340, 1914).
- HESS. — « *Blutbefunde bei Milzerkrankungen* » (Wien. Klin. Woch., 1910, n° 7).
- HOFFMANN (S.-J.) et MARKLER (J.-M.). — « *Gauchers disease ; rewiew of literature and report of case diagnosed from Section of inguinal lymphgland* (Am. J. Dis. Child., vol. 38, p. 775, oct. 1929).
- HORAX. — Peter Bent et Brighan, « *Hospital* » (Boston), 1925.
- HOWLAND (J.) et RICH (A.). — « *Gauchers disease with extensive involvment of the bones and invasion of the spinal canal* » Tr. Am. Pediat. Soc., vol. 36, p. 42, 1924). Cas rapporté in L. PICK (Die skelettform des Morbus Gaucher).
- HUNTER (D.) and EVANS (W.). — « *Gauchers disease 13 years after splenectomy* » (Proc. Roy. Soc. Med., vol. 23, p. 24, 25 décembre 1929).
- JENNY (E.). — « *Beitrag zur kenntnis der varianten der Gaucherschen und Niemann Pickschen krankheit* » (Thèse, Bâle, 1930).
- JEANNENEY (M.-G.). — « *Indications de la splénectomie* » (Gazette des Hôp., 9 février 1929).
- JOSSSELIN DE JONG (DE) et SIEGENBECK VAN HEUKELOM (voir aux D).
- JUNGHAGEN (S.). — « *Rontgenologische skelettveränderungen bei Morbus Gaucher* » (Acta Radiol., vol. 5, p. 506-516, 1926).
- JUNIUS (P.). — « *Krankheiten durch Störung des lipoidstoffwechsels (Niemann-Picksche Krankheit, Morbus Gaucher, Schüller Christiansche Krankheit, Xanthomatosen, werschiedener lokalisation) in Beziehung zum sehorgan* » (Zeitsch. f. Augenh., vol. 76, p. 129-147, janvier 1932).
- KATO (K.). — « *Changes in bone in Gauchers disease* » (Tr. Amer. Pediatr. Soc., vol. 43, p. 43-45, 1931).
- KATO (K.) et REISS (H.). — « *Gaucher's disease ; Clinlcal study with special references to roentgnography of bones* » (Am. J. dis. child., 1932).
- KEISMANN. — Med. Klin., vol. 17, p. 1772, 1921.
- KIRKLIN (B.-R.) et HEFKE (H.-W.). — « *Roentgenologically demonstrable changes in bone in Gauchers disease. Report of case.* » (Amer. J. Roentgenol, vol. 24, p. 258-261, sept. 1930).
- KINDBERG. — « *Maladie de Gaucher* » (Nouveau traité de Médecine, Roger-Widal, Teissier, fas. 9, p. 683-693, 1926).
- KIYONO. — « *Die vitale kannines peicherung* », Jena, 1914.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- KLERCKER. — « Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher (XII^e Congrès de Médecine des Pays du Nord, avril 1925). Résumé dans les *Arch. des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1928, p. 623.
- KLERCKER (O.). — « *Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher besonders in klinischer Hinsicht* » (*Acta paediatrica*, vol. 6, p. 696, 1927).
- KNOX et WAHL. — « *A case of primary splenomegaly of the Gaucher type* » (*Med. rec.*, v. 86, p. 606, 1914).
- KNOX (M.) et WAHL (R.). — *Amer. Ped. Soc.*, vol. 25, 1912.
- KNOX et WAHL. — « *Gauchers disease with report of two cases in infancy* (*Bull. of John Hopkins Hosp.*, vol. 26, p. 60, 1915).
- KNOX, WAHL et SCHMEISSER. — « *Gauchers disease. A report of two cases in infancy* » (*Bull. of John Hopkins Hosp.*, vol. 27, p. 1, 1916).
- KRAFT. E. et HOOKER. — « *Gauchers disease* » (*Tr. Chicago, path. soc.*, vol. 13, p. 539, 1^{er} juin 1931).
- KRAUS (E.-J.). — « *Zur Kenntnis der splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der grosszelligen Wucherung* » (*Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre*, vol. 7, p. 186-234, 1920).
- KRITSCH et PACHINE. — « *La splénomégalie, type Gaucher* » (*Soc. Anat.*, décembre 1924).
- KUCZYNSKI (M.-H.). — « *Edwin Goldmanns Untersuchungen, etc...* » (*Virchows Arch.*, vol. 239, p. 185, 1922).
- LEFORT. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. Paris*, 1903, p. 1176, cas rapporté dans la thèse de ROBIC.
- DE LANGE (C.). — (Voir aux D).
- LEGRAND (F.-A.-P.). — « *De l'hypertrophie idiopathique de la rate* » Thèse Lille, 1904).
- LEITER. — « *Zur frage der familiaren splenomegalie* » (*Freiburger dissertation*, 1911).
- LIEB HANS. — « *Cerebrosidspeicherung bei splenomegalie typus Gaucher* » (*Zeischr. f. physiol. chemie*, vol. 115, p. 305-313, 1924).
- LIEB HANS. — « *Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher* » (*Ibid.* vol. 170, p. 60-67, 1927).
- LIEB HANS et MLADENOVIC (M.). — « *Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher* » (*Ibid.*, vol. 181, p. 208-220, 1929).
- LINDAU (A.). — « *Case of Gauchers disease* » (*Acta path. et microbiol. Scand.*, vol. 15, p. 22-23, 1928).
- LIPPMANN (H.). — « *Zur Klinischen Diagnose des Morbus Gaucher* » (*Mediz. klinik*, 1922, n° 51, p. 1607-1609 ; *Deutsche Med. Woch*, 1922, n° 44, p. 1495).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- LUBARSC. — « *Zur Kenntnis des Makrophagen (reticulo-endothelialen) systems* » (*Verh. Deutsch. path. Ges.*, 1921, p. 63).
- LUTZ. — « *Ueber grosszelinge Hyperplasie der Milzpulpa bei diabetischer Lipämie* » (*Beitr. z. pathol. Anat. u. z. Allgem. pathologie*, vol. 58, p. 273, 1914).
- MAI (H.). — « *Chemical examination of spleen in Gauchers disease* » (*Ztschr. f. kinderh.*, 1933).
- MANDLEBAUM (F.-S.). — « *A contribution to the pathology of primary splenomegaly (Gaucher type) with the report of an autopsy on a male child four and one half years of age* » (*Journ. of Exper. Med.*, vol. 16, p. 797, 1912).
- MANDLEBAUM. — « *Two cases of Gauchers disease in adults ; a study of the histopathology biology and chemical findings* » (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, mars 1919).
- MANDLEBAUM et DOWNEY. — « *The histopathology and biology of Gauchers disease (Large-cell splenomegaly)* » (*Folia haemat.*, vol. 20, p. 139, 1916).
- MARCHAND. — « *Ueber sogennante idiopathische splenomegalie (Typus Gaucher)*, (*Munch med. Woch.*, fas. 54, p. 1102, 1907).
- MARCHAND. — « *Veber einen fall von lipämie bei coma diabeticum* » (*Munch. Med. Woch.*, p. 19, 1915).
- MELNIKOFF (F.)-RADVEDENKOFF. — « *Gauchers splenomegaly in the Ukraine* » (*Uckrain med. visti.*, vol. 6, p. 71-83, 1930).
- MÉNÉTRIÉR (P.). — « *Les tumeurs* » (*Traité de Pathologie Générale de Bouchard*, t. III, 2^e partie, p. 894, Paris, 1900).
- MENLENGRACHT. — « *A case of Gauchers splenomegaly* (*Ugesk f. laegenkobenk*, vol. 87, p. 661, 1925).
- MERKLEIN, WAITZ, WARTER. — « *Un cas de Maladie de Gaucher à détermination osseuse, avec cellules de Gaucher dans les crachats* » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 2, 30 janvier 1933).
- MEYER (R.). — « *Syndrome neurologique et diagnostic clinique de la Maladie de Gaucher du Nourrisson* » (Thèse, Strasbourg, 1933).
- MIENZIL. — « *Kasuistischer beitrag zur Kenntnis der Milzerkrankungen* » (*Med. Klin.*, 1924, p. 941, n° 27).
- MIGLIORE. — « *Histopathology of so called lipoidcells in Gauchers disease* » (*Morgagni*, vol. 72, p. 1503, 10 août 1930).
- MILCH (H.) and POMERANZ. — « *Bone changes in Gaucher's splenomegaly* » (*Ann. Surg.*, vol. 89, 1929).
- MILLS, ASNIS et BABCOCK. — « *Report of a case of splenomegaly (Gauchers' disease)* (*New-York Med. J.*, vol. 113, p. 589, 1921), cité par REISS et KATO.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- MOHYLNYCHYF (R.). — « *Clinical study of Gauchers disease* » (*Lijecn uges*, vol. 55, p. 147-153, 1933).
- MONCRIEFF (A.). — « *Infantile type of Gauchers disease* » (*Arch. dis. child.*, vol. 5, p. 565-560, août 1930).
- MOSCOWITZ. — « *A case of Gauchers disease* » (*Proc. New-York pathol. Soc.*, vol. 24, n° 1, p. 18, 10 janvier 1924).
- MORO (H.). — « *Zwet Geschwister mit familiarer Splenomegalie* » (*Wien. Med. Woch.*, 1921, p. 1384).
- MUEHSAM (R.). — « *Familiarer Morbus Gaucher* » (*Deutsche Med. Woch.*, 6 avril 1928, p. 551-553), (*J. de Chr.*, n° 6, déc. 1928).
- MUEHSAM (R.). — « *Die operative Behandlung der Morbus Gaucher* » (*Arch. f. klinische Chir.*, 1928, p. 215-234).
- MUEHSAM (R.). — « *Die operative Behandlung des Morbus Gaucher* » (*Verhandl. d. Gesellsch. f. Verdauungs. u. Stoffwechselkr.*, 1929, p. 131-134).
- MUEHSAM (R.). — « *Die diagnose und operative Behandlung des Morbus Gaucher* » (*Med. Klin.*, 12 avril 1929, p. 585-587).
- MUEHSAM (R.). — « *Die diagnose und chirurgische Behandlung des Morbus Gaucher* » (*Berliner Med. Gesells.*, 20 février 1929).
- MUIR (W.-S.) et LINGEMANN (L.-R.). — « *Probable case of Gauchers anemia ; case report* » (*Radiology*, oct. 1931), p. 832.
- VON MUELLER. — (Voir aux V.)
- MYERS (B.). — « *Gauchers disease ; splenectomy* » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, février 1932, p. 396-398).
- VON NAGY (G.). — « *Ueber die Technik der milzpunktion und über ihren diagnostischen wert* » (*Klin. Woch.*, t. 3, p. 274-276, 1924).
- NAEGELI (O.). — « *Blutkrankheiten und blutdiagnostik* » (Berlin, *Justus Springer*, 1923).
- NIEMANN. — « *Ein unbekanntes Krankheitsbild* » (*Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, vol. 79, p. 1, 1914).
- NOBÉCOURT. — *Maladie des Enfants*, tome II.
- OBERLING. — *Annales d'anat. path.*, t. III, p. 353-387, 1926, « La Maladie de Gaucher ».
- OBERLING et WORINGER. — « La Maladie de Gaucher chez le Nourrisson » (*Revue Franç. de Pédiatrie*, t. III, n° 4, 1927, p. 475-532).
- OPPENHEIMER, WELT et ROSENTHAL. — « *Recent observations on Gaucher type of splenomegaly* » (*Tr. A. Am. Phys.*, vol. 43, p. 136-141, 1928).
- PASCHIN et KRITSCH. — « *Grosszellige splenomegalie von typus Gaucher* (*Zentralblatt f. allg. path. Anat.*, vol. 35, p. 74, 1924).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- PATEL. — « Chirurgie de la rate » (Congrès Inter. de Chirurgie, 1926), Rome).
- PAUCHER. — « *Histiocytose lipoidique (Niemann Pick)* » (Amer. J. of. dis. Child., p. 77, juillet 1931).
- PHÉLIZOT et ROSENKRANTZ. — « A propos d'un cas de Maladie de Gaucher. Diagnostic différentiel entre les maladies de Gaucher, Niemann-Pick et Schüller Christian. » (Réunion pédiâtr. de Strasbourg, février 1932).
- PICK. — « *Zur pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher* » (Sitzungsber der Berliner, Med. Gesell., 11 oct. 1922 ; Med. Klin., n° 44, p. 1423, 1922 ; Deutsche med. Woch., 1922, n° 44, p. 1495).
- PICK. — « *Ueber den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie ; und histio-pathogenetische Umgrenzung nebst Untersuchungen über den Morbus Gaucher der Säuglinge und über die Beteiligung des skelettsystems* ».
- I. — *Klinischer Abriss und pathologische Anatomie des Morbus Gaucher* (Med. klinik, 1924, n° 40, p. 1399, et n° 41, p. 1433).
- II. — *Die histio-und pathogenese des Morbus Gaucher, seine histio und pathogenetische abgrenzung von ähnlichen Krankheitszuständen inobesondere der lipoidzelligen splenohepatomegalie (Typus Niemann)* (Med. Klin. 1924, n° 44 ; p. 1526, n° 45, p. 1561 ; n° 50, p. 1774 ; n° 51, p. 1812).
- III. — *Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher der Säuglinge und die Beteiligung des Skelettsystems* (Med. Klin., 1925, n° 12, p. 441 ; n° 13, p. 475 ; n° 14, p. 509 ; n° 19, p. 667).
- PICK. — « *Zur histiogenese der Gaucherzellen in der Milz* » (Virch. Archiv. 1925, p. 782-797, vol. 254).
- PICK. — « *Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen* » (die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz » (Ergebn d. inn. Med. u. Kinderh, 1926, t. 29, p. 519-627).
- PICK. — « *Die skelettform (ossuäre form) des Morbus Gaucher* (1927, Jena ; Verlag G. Fischer).
- PICK. — « *Ueber die lipoidzellige splenohepatomegalie, typus Niemann Pick, als Stoffwechselerkrankung* » (Med. klin., sept. 1927, p. 1483-1488).
- PICOU et RAMOND. — « Splénomégalie primitive ; épithélioma primitif de la rate » (Arch. de Med. Expér. et d'Anat. path., tome 7, p. 168, 1896).
- PITTALUGA et GOYANES. — « *Contribución al estudio de las lesiones celulares de la « enfermedad de Gaucher ».* (Ann. de Med. Inter., mars 1932, p. 189, 214).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- PITTALUGA et ROF. — « *Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher Schlagenhauser* (Fol. Haemat., vol. 46, p. 299-320, février 1932).
- PAUBERTON. — « *Results of splenectomy* » (Tr. Amer. S. A., vol. 49, p. 346-456, 1931).
- PLEHN. — « *Familiäre Milz und lebervergrosserung mit Anämie und gutartigem Verlauf.* » (Deutsche Med. Woch., 1909, n° 40, p. 1749).
- POOL. — « *Gaucher spleen* » (Ann. Surg. 1921, vol. 74, p. 665-637).
- REBER (M.). — « *Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter* » (Jahrbuch f. Kinderh., 1924, vol. 105, p. 277-289). Cité par PICK.
- REDSLOB et GERY. — *Annales d'oculistique* (p. 865, nov. 1932).
- REISS (O.) et KATO (K.). — « *Gauchers disease ; clinical study with special reference to roentgenography of bones* » (Am. J. Dis. Child., vol. 43, p. 365-386, février 1932).
- RENKI (R.). — « *Gauchers disease* » (Polska Gaz. lek., 23 oct. 1927, p. 857-860).
- RETTIG (P.). — « *Veber splenomegalie (typ Gaucher)* » (Berlin Klin. Woch., n° 46, p. 2046, 1909).
- REUBEN. — « *Gaucher's Splenomegaly* » (Am. J. -child dis., janvier 1912, p. 28).
- REUBEN. — « *Splenohepatomegaly* » (Am. J. of. dis. Child, vol. 8, p. 336, 1914).
- REUBEN. — *New-York Med. Journ.*, vol. 107, p. 118, 1918.
- REUBEN. — « *Gauchers disease* » (Arch. of pediatr., t. 41, p. 456, 1924).
- RICEN. — « *Gauchers disease ; report of a case* » (Northwert med. Seattle, 1925, p. 81-87).
- RISEL. — « *Veber die grosszellige Splenomegalie (Typus Gaucher) und über das endotheliale Sarkom der Milz* » (Beith zur pathol. anat. u. allem. Pathol., vol. 46, p. 241, 1909).
- RISEL. — « *Demonstration von Präparaten eines Falles von Gross-zelliger Splenomegalie (Typus Gaucher)* » (Zentralbl. f. allgem. Path. und Pathol.-Anat., vol. 20, n° 11, juin 1909, p. 502).
- ROBIC. — « *Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher* » (Thèse, Bordeaux, 1919-1920).
- ROSSLE und YOSHIDA. — « *Das bitterfaser net der lymphrusen unter normalien und pathologischen verhältnissen* » (Ziegler's beitrage, Band 45, p. 110, 1909).
- ROUSSY (G.) et OBERLING (Ch.). — « *Akute wahrscheinlich infek-tiose alen kamischer. Retienlose bei einem Säugling.* » (Patho-logisch-Anatomisches Institute in Paris) (Sonder-Abruck).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- ROWLAND (R.-S.). — « *Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system* » (*Arch. Int. Med.*, vol. 42, nov. 1928).
- RUSCA (C.-L.). — « *Sul morbo di Gaucher* » (*Atti. Soc. lomb. di sc. med. e. biol.*, 1920, p. 354-358).
- RUSCA (C.-L.). — « *Sul Morbo di Gaucher ; contributo alle studio delle malattie sistematiche dell' apparato euro-lingo-pojetico* » (*Haemat.*, 1921, p. 441-509).
- SABRAZÈS-DUPÉRIÉ et FRAHIER. — « La ponction de la rate dans le diagnostic de la Maladie de Gaucher » (*Journ. Méd.*, Bordeaux, n° 17, p. 763, 1926).
- SABRAZÈS (J.), DUPÉRIÉ et BONIU (A.). — « La splénectomie précoce dans la maladie de Gaucher et les tumeurs spléniques (réticulo-endothéliomes), le cytodagnostic splénique » (XIX^e Congrès français de médecine ; *Presse méd.*, 26 oct. 1927, p. 1300).
- SANTÉE (H.-E.). — « *Gauchers disease with report of two cases in brothers* » (*Ann. Surg.*, p. 707-714, nov. 1927).
- SAPEGO. — *Arch. per la mal. med.*, vol. 37, p. 323, 1913.
- SAPPINGTON. — « *Gauchers disease* » (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1920, p. 105-107).
- SCHITTENHELM (A.). — « *Handbuch der Krankheiten des blutes und blutbildenden organe* » (*Klin. des reticulo-endothelialen Systems*) (Berlin Verl. Julius Springer, 1925).
- SCHLAGENHAUFER. — « *Veber meist familiär vorkommende histologische ch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher)* » (*Virch. Arch.*, vol. 187, p. 125, 1907).
- SCHOENDORFF. — « *Lipoidzellige Hyperplasie der Milz bei diabetischer Lipoidämie* » (*Virch. Archiv*, vol. 258, p. 246, 1925).
- SCHULTZE. — « *Veber grosszellige hyperplasie der milz bei lipoïdämie (Lipoidzellen hyperpalsie)* » (*Verh. d. Deutsch pathol. Gesell.* Band 15, p. 47, 1912).
- SCHUSTER (N.-H.). — « *A case of Gauchers anaemia* » (*Lancet*, vol. 207, p. 170, 1924).
- SECRETAN (A.). — « *Contribution à l'étude des splénomégalias* » (Thèse, Lausanne)
- SIEGMUND. — « *Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher* » (*Verhandl. d. deutsch path. Gesell.* p. 56-62, 1921).
- SIEGMUND. — « *Lipoidzellenhyperplasie und Splenomegalien Gaucher* » (*Münich Med. Woch.*, 27 mai 1921).
- SMITH et RUSH. — « *Deux cas d'endothéliome de la rate* ». (*Arch. surg.*, sept. 1923).
- SMITH (L.). — « *Childrens Hosp. Boston* », 1925, cité par HOFFMANN et MARKLER.

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- SOKOLOWSKI (A.). — « *Basophile kugelförmige Gebilde im Milz punktate im Verlaufe des Morbus Gaucher und die Bedeutung des Sternumpunktates für die Diagnose dieser Erkrankung* » (Fol. Haemat., vol. 46, p. 281-291, févr. 1932, et Polka Gaz. Lek., 13 mars 1932, p. 197-200).
- SOSMAN. — « *Xanthomatoses, Schuller Christian disease and Lipoïd histiocytosis* » (J. of. Am. Med. Ass., vol. 98, p. 110, 9 janvier 1932).
- SPACKMANN et MACKIE. — « *Gaucher's type of splenomegaly in a Makrater village with a case treated by splenectomy; with pathological notes* » (Indian Med. Gaz., 1925, p. 69-72).
- STEVENSON. — « *Splenomegaly* » (Brit. med., janvier 1913, vol. 2, p. 847).
- TAKEI (T.). — « *On Gaucher's disease* » (Tr. Jap. Path. Soc. U., p. 553-55, 1931).
- TRAMONTATO (V.). — « *Sue morbo di Gaucher* » (Gazz. intern. med. chir. Napoli, 1925).
- TRAMONTATO (V.). — « *Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher* » (Rivasc. Med., 1^{er} juillet 1925).
- ÜLLRICH et MENTSCHEL. — « *Demonstration eines 2 3/4 jährigen Knaben mit Morbus Gaucher* » (Klin. Woch, n° 7, p. 332, 1931).
- VEEDER et CLOPTON. — *J. Missouri. M. A.*, vol. 14, p. 49, 1917, cité par HOFFMANN et MARKLER.
- VERSÉ. — « *Diskussion zum Vortrag von L. Pick* ». *Zur pathologischen des morbus Gaucher*. (Med. Klin., 1922, n° 45, p. 1449).
- VON HERCZEL. — (Voir aux H.)
- VON MUELLER (F.). — « *Problems of disease of the joints* » (Arch. Int. Med., vol. 40, p. 339, 1927).
- WAHL et RICHARDSON. — « *A study of the lipin content of a case of Gauchers disease in an infant* » (Arch. int. med., vol. 18, p. 238, 1916).
- WARTER. — « *Therapy of Gaucher's disease with extensive bibliography* » (Strasbourg Méd., vol. 93, p. 55-63, 25 janvier 1933).
- WARREN (L.-F.). — « *Gauchers disease* » (Warthim Am., p. 535-545, 1927).
- WARTER. — *Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher* (Thèse, Strasbourg, 1932).
- WAUGH et MAC INTOSH (O.-S.). — « *The histogenesis and nature of Gaucher's disease* » (Arch. of Inter. Med., vol. 33, p. 599-610, mai 1924).

LA MALADIE DE GAUCHER DANS L'ENFANCE

- WEILL (P.-E.) et CHEVALLIER. — « La Maladie de Gaucher » (*Paris-Médical*, t. 16, n° 20, p. 463-473, 15 mai 1926).
- WELT, ROSENTHAL, OPPENHEIMER (B.-S.). — « *Gaucher's splenomegaly with special reference to skeletal changes* » (*Am. Journ. Am. Ass.*, vol. 92, p. 637, 1929).
- WELTMANN et DEUTICHE. — *Wien. Klin. Woch.*, t. 40, p. 937, 1927.
- WESTENBRINK. — « *Chemische Untersuchung eines alFles Von Gaucherscher Krankheit* » (*Arch. Neerl. de Physiol.*, 22 déc. 1931, p. 502-509).
- WESTENBRINK (H.). — « *Gauchers disease* » (*Ned tijdschr. v. geneesh.*, p. 4987-4988, 3 oct. 1931).
- WILLIAMS and DRESBACH. — « *A fatal case of diabetes mellitus associated with large cell hyperplasia* » (*Am. Journ. Med. Sc.*, vol. 152, p. 65, 1917).
- WILSON. — *Surg. Gynec. Obst.*, vol. 16, p. 240, 1913.
- WINTER. — « *Histiocytose lipôidique (type Niemann Pick)* ». (*Am. J. of dis. of child.*, vol. 43, p. 1150, mai 1932).
- WORINGER. — *Revue française de Pédiatrie*, 20 mars 1934).
- ZADEK. — « *Aussprache über die Vorträge : Zur klinischen diagnose und pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher* » (*Med. Klin.*, n° 45, p. 1449, 1922).
- ZADEK. — « *Morbus Gaucher* » (*Med. Klin.*, n° 3, p. 78-80, 1924).
-

IMPRIMERIE DE PERSAN BEAUMONT
80, Avenue Wilson
PERSAN (S.-&-O.)
